

Universitätsklinikum des Saarlandes  
Prof. Dr. med. Bernhard Schick  
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg

---

*Messung Distorsionsprodukt-otoakustischer Emissionen  
(DPOAE) bis 18 kHz bei pädiatrischen Patienten während einer  
Chemotherapie*

---

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes  
2014

vorgelegt von  
Dorothee Krieter  
geb. am 10.01.1988 in Kiel

# Inhaltsverzeichnis

## Abbildungsverzeichnis

## Tabellenverzeichnis

<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie und Physiologie des Hörens.....	7
1.2 Die Otoakustischen Emissionen .....	13
1.3 Die diagnostische Bedeutung der DPOAE-Messung im Hochtongbereich.....	19
1.4 Medikamenteninduzierte Schwerhörigkeit .....	23
1.5 Platinhaltige Zytostatika.....	24
1.6 Vincaalkaloide.....	39
1.7 Aminoglykoside.....	40
1.8 Zielsetzung der Arbeit.....	43
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>44</b>
2.1 Patientenkollektive.....	44
2.2 Methoden .....	48
2.2.1 DPOAE Messung bis 18 kHz .....	49
2.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz.....	53
2.3 Erhebungsbogen.....	54
2.4 Statistik.....	55
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>56</b>
3.1 Patienten unter Cisplatin-Therapie.....	57
3.1.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz.....	57
3.1.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz.....	62
3.2 Patienten unter Vincristin-Therapie.....	64

3.2.1 DPOAE-Messung bis 16 kHz.....	64
3.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz.....	68
3.3 Patienten unter Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie.....	70
3.4 Sonderfälle.....	72
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>77</b>
4.1 Patienten unter Cisplatin-Therapie.....	78
4.1.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz.....	78
4.1.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz.....	85
4.2 Patienten unter Vincristin-Therapie.....	87
4.2.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz.....	87
4.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz.....	88
4.3 Patienten unter Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie.....	89
4.4 Sonderfälle.....	90
4.5 Ausblick.....	94
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>97</b>
<b>6 Anhang.....</b>	<b>115</b>
<b>7 Publikationen.....</b>	<b>117</b>
<b>8 Danksagung.....</b>	<b>118</b>
<b>9 Curriculum vitae.....</b>	<b>120</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung des menschlichen Ohres.....	7
Abbildung 2:	A= Querschnitt der Cochlea, B= Schematische Darstellung des Corti'schen Organs.....	10
Abbildung 3:	Schematischer Längsschnitt durch das menschliche Ohr.....	11
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der entrollten Hörschnecke und die Zuordnung der Frequenzen auf einen definierten Bereich der Basilarmembran.....	12
Abbildung 5:	Messung und Entstehung von DPOAE.....	17
Abbildung 6:	Frequenzdarstellung der Einzelmessung.....	18
Abbildung 7:	Modell der Cochlea und den Transportwegen von Cisplatin.....	27
Abbildung 8:	Mechanismus des durch Cisplatin induzierten Zelltods.....	28
Abbildung 9:	Audiometrie-Ergebnisse von drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der kumulativen Cisplatin-Dosen.....	31
Abbildung 10:	Hörschwellen der Hochtonaudiometrie.....	35
Abbildung 11:	Sprachfrequenzen der Konsonanten in einem Audiogramm aufgetragen.....	38
Abbildung 12:	Mechanismus des durch Aminoglykoside induzierten Zelltods .....	41
Abbildung 13:	Verteilung der maximalen Schäden der äußeren Haarzellen (a) bzw. der inneren Haarzellen (b).....	42
Abbildung 14:	Messaufbau der Hochton-DPOAE- Messung bis 18 kHz.....	50
Abbildung 15:	Benutzeroberfläche der DPOAE-Messung.....	52
Abbildung 16:	Messaufbau zur Messung der Hochtonaudiogramme.....	53
Abbildung 17:	Anzahl der Patienten vor Beginn der Therapie sowie nach dem ersten und zweiten Chemotherapiezyklus mit Cisplatin.....	57
Abbildung 18:	Mittelwerte und Standardfehler der DPOAE-Messungen für Patienten unter Cisplatin-Therapie.....	58

Abbildung 19:	Boxplot der DPOAE-Messergebnisse für Patienten unter Cisplatin-Therapie.....	61
Abbildung 20:	Mittelwerte und Standardfehler der Hörschwellen für Patienten unter Cisplatin-Therapie.....	62
Abbildung 21:	Anzahl der Patienten vor Beginn der Therapie sowie nach dem ersten und zweiten Chemotherapiezyklus mit Vincristin.....	64
Abbildung 22:	Mittelwerte und Standardfehler der DPOAE-Messungen für Patienten unter Vincristin-Therapie.....	65
Abbildung 23:	Boxplot der DPOAE-Messergebnisse für Patienten unter Vincristin-Therapie.....	67
Abbildung 24:	Mittelwerte und Standardfehler der Hörschwellen für Patienten unter Vincristin-Therapie.....	68
Abbildung 25:	Mittelwerte der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn und nach Aminoglykosid-Therapie.....	70
Abbildung 26:	Boxplot der DPOAE-Messergebnisse.....	73
Abbildung 27:	Die graphischen Oberflächen der DPOAE-Messungen zu drei Messzeitpunkten abgebildet.....	75
Abbildung 28:	DPOAE-Ergebnisse eines 10-jährigen Patienten nach wiederholten Cisplatin Chemotherapiezyklen.....	76

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Anzahl der Messungen zu den Messzeitpunkten vor Therapiebeginn, nach dem 1. Zyklus, nach dem 2. Zyklus und nach dem 3. Zyklus für die jeweilige Patientengruppe.....	46
Tabelle 2:	Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messung für die Patientengruppe vor Beginn der Therapie (0) sowie die Gruppe nach dem ersten (1) und zweiten (2) Chemotherapiezyklus mit Cisplatin. ....	59
Tabelle 3:	Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messungen für die Patientengruppe vor Therapie (0) sowie die Gruppe nach dem ersten (1) und zweiten (2) Chemotherapiezyklus mit Vincristin.....	66
Tabelle 4:	Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn (0) und nach einer Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie (1).....	71

# Zusammenfassung

Platinhaltige Zytostatika wie Cisplatin führen im Innenohr zu einer Schädigung der basokochleären äußeren Haarzellen, welche sich als eine dauerhafte Hörminderung beginnend im Hochtonbereich ( $>8$  kHz) manifestieren kann. Um ototoxische Nebenwirkungen frühzeitig nachzuweisen, besteht daher die Notwendigkeit in diesem Frequenzbereich mit einem Monitoring zu beginnen. Einen besonderen Stellenwert besitzt die objektive und wenig zeitintensive Messung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE). Bisher stand lediglich die DPOAE-Messung bis zu 6 kHz zur Verfügung. An der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums des Saarlandes wurde ein neues Verfahren zur Beurteilung der DPOAE's im Hochtonbereich bis 18 kHz entwickelt. Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der DPOAE-Messung im Hochtonbereich zur Früherkennung ototoxischer Hörschäden bei Kindern und jungen Erwachsenen während einer Chemotherapie.

Die Messungen wurden vor Beginn der Chemotherapie und nach jedem erfolgten Therapiezyklus bei insgesamt 77 Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten für Patienten mit einer Cisplatin-Chemotherapie, einer Vincristin-Therapie sowie Patienten, die zusätzlich eine antibiotische Behandlung mit Aminoglykosiden erhielten. Zielgröße war dabei der Signal-Rausch-Abstand (SNR) des Verzerrungsprodukts  $2f_1-f_2$  ( $\text{SNR} > 6\text{dB}$ ) für den Tieftonbereich  $f_2=2$  kHz bis 8 kHz und den Hochtonbereich  $f_2=10$  kHz bis 18 kHz. Zur statistischen Analyse wurde die zweiseitige ANOVA angewandt und  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die Auswertung der DPOAE-Messungen der Patienten mit einer Cisplatin-Chemotherapie zeigte bereits nach dem ersten Therapiezyklus einen signifikanten Abfall der DPOAE-Amplituden im Vergleich zu den Ergebnissen vor Therapiebeginn. Dabei waren insbesondere die Frequenzen des Hochtonbereichs von der Amplitudenabnahme betroffen. Hingegen war im Tieftonbereich nach dem ersten Therapiezyklus nur ein geringfügiger Abfall der SNR erkennbar. Die Vincristin-

Chemotherapie sowie eine zusätzliche Amnioglykosid-Therapie der Patienten hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse der DPOAE-Messungen. Die Ergebnisse stimmten gut mit den zeitgleich angefertigten Reintonaudiogrammen im Hochtonbereich überein. Darüber hinaus wurden drei Patienten mit einer Cisplatin-Therapie, für die auffallend instabile oder stabile DPOAE-Amplituden messbar waren, anhand eines patientenbezogenen Erhebungsbogens analysiert. Die Betrachtung dieser drei Patientenfälle hat verdeutlicht, wie sehr die Ausprägung einer Ototoxizität durch Cisplatin in Form der Vulnerabilität der äußeren Haarzellen variieren kann.

Ein begleitendes Monitoring der DPOAE's im Hochtonbereich bis 18 kHz kann daher insbesondere bei Kindern mit einer Cisplatin-Therapie eingesetzt werden, um im Verlauf eine Schädigung der äußeren Haarzellen frühzeitig nachzuweisen. Die Patienten profitieren deutlich von engmaschigen DPOAE-Kontrollen. Zudem besteht die Möglichkeit einer rechtzeitigen Therapieumstellung auf ein weniger ototoxisches Medikament.



# Abstract

## Measurement of distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) up to 18 kHz in paediatric patients undergoing chemotherapy

Platinum-based chemotherapy medicines such as cisplatin generate an impairment of the outer hair cells at the basal turn of the cochlea which can cause substantial, even permanent hearing loss at high frequencies (>8 kHz). Therefore, it is necessary to start monitoring in this high-frequency range to detect early signs of ototoxicity. The measurement of distortion-product otoacoustic emissions (DPOAE) provides an objective and time-saving method. Until now, DPOAEs have been measured in clinical routine up to 8 kHz. A novel method for assessing DPOAEs in a high-frequency range up to 18 kHz was developed at the Department of Otorhinolaryngology of the University of the Saarland. The aim of the present study was to evaluate DPOAE measurements in the high-frequency range for early detection of ototoxic hearing loss in children and young adults during chemotherapy.

DPOAEs were conducted for a total of 77 patients aged 2 years to 18 years before beginning chemotherapy and after each therapy cycle. The tests were performed on patients undergoing cisplatin chemotherapy, vincristine therapy and patients who had received additional antibiotic treatment with aminoglycosides. The command variable was the signal-to-noise-ratio (SNR) of the distortion product  $2f_1-f_2$  (SNR>6 dB) for the low-frequency range  $f_2=2$  kHz to 8 kHz and the high-frequency range  $f_2=10$  kHz to 18 kHz. For statistical analysis, a two-sided ANOVA was applied and  $p < 0.05$  was evaluated as statistically significant.

The evaluation of the DPOAE measurements in patients undergoing cisplatin chemotherapy showed a significant decrease in DPOAE amplitudes after the first cycle of therapy in comparison to the results before starting treatment. The frequencies of the high-frequency range were particularly affected by an amplitude decrease. In contrast, only a slight reduction in SNR was seen in the low frequencies after the first cycle of therapy. Vincristine chemotherapy as well as an additional

amnioglycoside therapy had no effect on the results of the DPOAE measurements. The results agree well with the simultaneously-measured results of the high-frequency audiometry. Furthermore, three patients for whom strikingly unstable or stable DPOAE amplitudes were measured, were analyzed using a patient evaluation form.

The evaluation illustrated how much the expression of ototoxicity by cisplatin and the vulnerability of the outer hair cells may vary. An accompanying monitoring of DPOAE in the high-frequency range up to 18 kHz can be used for patients being treated with cisplatin, especially children, to detect early damage to the outer hair cells. Patients benefit greatly from close-knit DPOAE controls, there is also the possibility of a change in therapy to a less ototoxic drug.

# 1 Einleitung

Das Gehör ist unser aktivster Sinn. Selbst im Schlaf, wenn wir die Augen schließen, nimmt das Gehör unsere Umwelt stets mit offenen Ohren wahr. Was Neandertaler und Steinzeitmensch einst vor Raubtieren schützte, ermöglicht uns zudem eine ausgefeilte zwischenmenschliche Kommunikation, für die das Gehör unentbehrlich ist (Behrends und Mitarbeiter, 2012; Probst und Mitarbeiter, 2000). Wird ein Geheimnis geflüstert, eine Melodie gesungen oder ertönt ein Hilferuf? Das sind Erfahrungen, die tauben Menschen verwehrt bleiben. Das Hören ist der wichtigste Sinn, um eine Verbindung zu anderen Menschen herzustellen (Pieper, 1987). Die taubblinde Schriftstellerin Helen Keller hat es mit dem Zitat von Immanuel Kant ausgedrückt: Blindheit trennt von den Dingen, Taubheit von den Menschen.

Erfahren Kleinkinder aufgrund einer Hörminderung nicht ausreichend oder gar keine Hörreize, lernen sie nur stark verzögert oder überhaupt nicht sprechen (Brock und Mitarbeiter, 1991; Ptok, 1997; Wirth, 2000). Gerade im Kleinkindalter spielt der Hörsinn eine zentrale Rolle, denn er bildet die Basis für das Erlernen von Sprache und Kommunikationsfähigkeit. Erst über mehrmaliges Hören und Nachahmen von Sprache passen Kinder ihre Aussprache an und lernen so zuerst die Bedeutung der Wörter und später den Satzbau (Brock und Mitarbeiter, 1991).

Eine Schädigung des Innenohres kann durch eine Vielzahl von Ursachen hervorgerufen werden. Dazu zählen Infektionen, Durchblutungsstörungen, akustische Überlastung des Ohres oder die Exposition gegenüber ototoxischen Substanzen (Probst und Mitarbeiter, 2000). Einige der Risikofaktoren, die einen Hörschaden hervorrufen können, sind schwer zu vermeiden. Dazu zählen Arzneimittel mit ototoxischen Nebenwirkungen, wie Zytostatika, Aminoglykosid-Antibiotika und Schleifendiuretika. Ihre Anwendung kann bei lebensbedrohlichen Krankheiten unvermeidbar sein. Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die sensorineurale Schwerhörigkeit, ausgelöst durch das platinhaltige Zytostatikum Cisplatin. Darüber hinaus wird der Einfluss des Zytostatikums Vincristin und einer Antibiotikatherapie mit Aminoglykosiden untersucht. Das hochwirksame und häufig verwendete Chemotherapeutikum Cisplatin hat einen hohen Stellenwert in der pädiatrischen

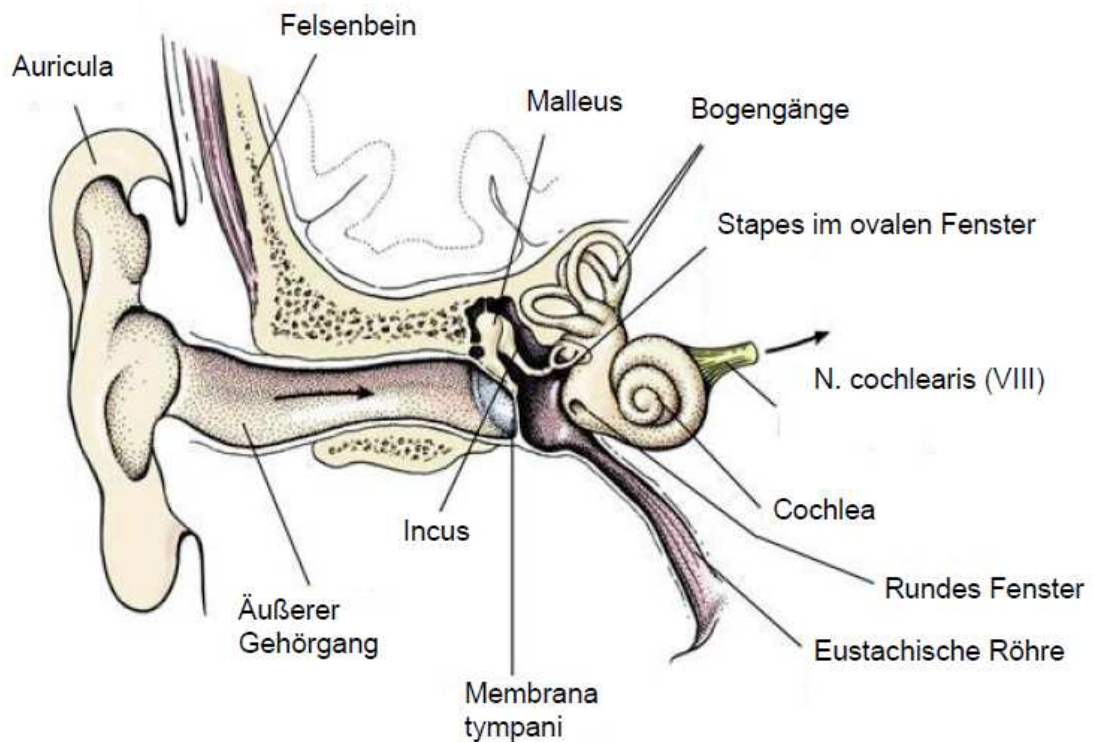
Onkologie, vor allem zur Behandlung von Osteosarkomen, Hirntumoren, Neuroblastomen und Keimzelltumoren (Rybak und Mitarbeiter, 2007). Eine häufig auftretende Nebenwirkung ist aus pädaudiologischer Sicht seine toxische Wirkung auf das Innenohr. Die Inzidenz der Cisplatin-Ototoxizität wird in der Literatur mit 60-100% angegeben (Schweitzer und Mitarbeiter, 1993; Stark und Mitarbeiter, 1999; Rybak und Mitarbeiter, 2007). Die Ototoxizität manifestiert sich als ein progressiver, irreversibler, bilateraler Hörverlust (Brock und Mitarbeiter, 1991). Von einer Schädigung durch Cisplatin sind zunächst die basokochleären äußeren Haarzellen betroffen (Fleischmann und Mitarbeiter, 1975; Nakai und Mitarbeiter, 1982; Schacht und Mitarbeiter, 2012). Da die Sinneszellen im basalen Anteil der Cochlea für die Empfindung hoher Töne verantwortlich sind, beginnt eine Hörschädigung durch Cisplatin im Hochtonbereich über 8 kHz (McAlpine und Mitarbeiter, 1990; Rybak und Mitarbeiter, 2007). Im Verlauf der Therapie schreitet die ototoxische Schädigung der äußeren Haarzellen von den hohen zu den tiefen, sprachrelevanten Frequenzen zwischen 0,5 kHz und 4 kHz fort (Komune und Mitarbeiter, 1981). Insbesondere für junge Patienten steht nach dem Abschluss einer Chemotherapie eine möglichst hohe Lebensqualität im Vordergrund. Dazu zählt zweifelsohne das Hören, Verstehen und das Lernen von Sprache.

Diese Arbeit widmet sich der Früherkennung von Hörstörungen im Hochtonbereich bei Kindern und jungen Erwachsenen während einer Chemotherapie. Um eine Schädigung der äußeren Haarzellen durch Cisplatin frühzeitig festzustellen, sollte eine sinnvolle Früherkennungsmaßnahme im Hochtonbereich ansetzen (Fausti und Mitarbeiter, 1994; Rybak und Withworth, 2012). Als neues diagnostisches Verfahren wurden die Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) im Hochtonbereich bis 18 kHz bei jungen Patienten während der Chemotherapie evaluiert. Mithilfe dieser neuen Diagnostik soll der Hörverlust durch Cisplatin frühestmöglich erkannt werden und Beeinträchtigungen der sprachlichen, intellektuellen und sozialen Entwicklung der Kinder rechtzeitig entgegenwirkt werden.

## 1.1 Anatomie und Physiologie des Hörens

Um eine Vorstellung darüber zu bekommen, welche Strukturen bei einer Hörschädigung durch ototoxische Medikamente betroffen sind, wird im Folgenden die Anatomie und Physiologie des Innenohres beschrieben.

Das menschliche Ohr wird anatomisch und funktionell in drei Bereiche unterteilt: Das äußere Ohr, das Mittelohr mit Trommelfell, Paukenhöhle und den Gehörknöchelchen sowie das Innenohr mit der Gehörschnecke und dem Hörnerv. Das Hören ist ein komplexer physiologischer Vorgang, an dem alle drei anatomischen Ohrabschnitte grundlegend beteiligt sind (siehe Abb. 1).



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des menschlichen Ohres (modifiziert nach Sobotta, 2010).

**Das äußere Ohr** (Auris externa) besteht aus der Ohrmuschel (Auricula) und dem äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus). Aufgrund ihrer Trichterform ist die Ohrmuschel dazu geeignet Schallwellen zu sammeln und sie dem Gehörgang zuzuleiten. Der Gehörgang selbst ist 30 bis 40 Millimeter lang und besteht aus einem äußeren knorpeligen Teil, welcher an der Ohrmuschel endet und elastisch verschiebar ist und einem knöchernen inneren Anteil, welcher in der Pars tympanica ossis temporalis gelegen ist. Talgdrüsen in der Gehörgangshaut bilden Cerumen, welches zusammen mit den Haaren den Gehörgang vor Insekten, Fremdkörpern und Krankheitserregern schützt (Klinke und Mitarbeiter, 2001).

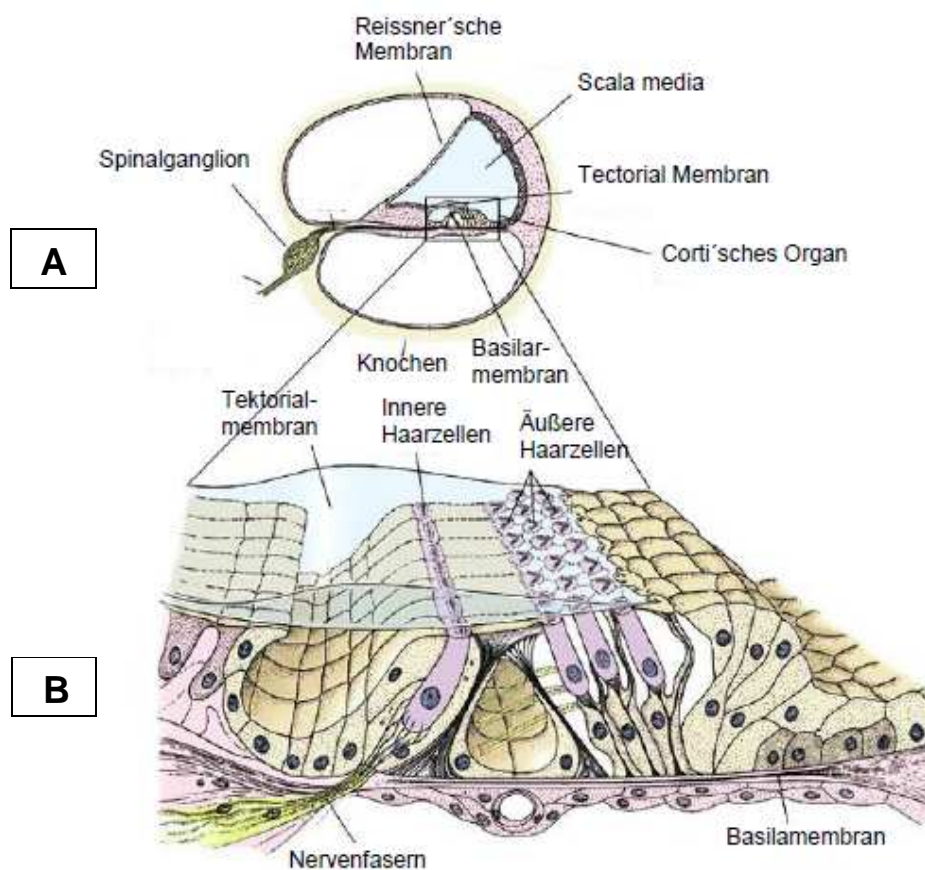
**Das Mittelohr** umfasst Trommelfell, Tube und die Paukenhöhle mit den Gehörknöchelchen. Letztere bestehen aus Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes). Der Schall trifft über den äußeren Gehörgang auf das Trommelfell. Die vom Trommelfell aufgenommenen Luftschwingungen werden über die Gehörknöchelchen am ovalen Fenster an die Hörschnecke des Innenohres weitergeleitet. Durch die Hebelwirkung der Gehörknöchelchen wird eine 1,3-fache, durch die Größenunterschiede von Trommelfell und ovalem Fenster eine 17-fache Verstärkung der Schallwellen bewirkt. Dadurch wird der eintreffende Schall insgesamt um den Faktor 22 gesteigert. Durch die Bewegung der Steigbügelfussplatte wird die Wellenbewegung der Perilymphe des Innenohres generiert (Klinke und Mitarbeiter, 2001).

**Das Innenohr** liegt vor mechanischen Einflüssen geschützt im härtesten Knochen des Schädels, dem Os temporale (Klinke und Sibernagl, 2001). Es beinhaltet das Corti- sowie das Vestibularorgan. Das eigentliche Hörorgan, das Corti-Organ, liegt innerhalb der knöchernen Schnecke, der Cochlea. Die Schnecke besteht aus drei flüssigkeitsgefüllten Schläuchen mit 2,5 korkenzieherartigen Windungen, die entrollt 35 mm lang sind. Die Schnecke windet sich um die eigene Achse, den Mediolus, der von verzweigten Hohlräumen durchsetzt ist und das Ganglion spirale mit den Perikaryen der afferenten Neurone enthält. Der mittlere Schlauch heißt Scala media (Ductus cochlearis) und ist mit Endolymphe gefüllt, einer kaliumreichen Flüssigkeit mit einem Potential von 85mV. Die Scala vestibuli und die Scala tympani umgeben die Scala media. Sie sind mit Perilymphe gefüllt, einer natriumreichen Flüssigkeit mit einem Potential von 0mV. Dieses hohe Potentialgefälle ermöglicht die sensorischen

Transduktionsprozesse (Klinke und Sibernagl, 2001). Während die Perilymphräume an der Schneckenspitze über das Helicotrema in Verbindung stehen, endet der Ductus cochlearis blind. Der Ductus cochlearis wird von der Scala vestibuli durch die Reissner'sche Membran und von der Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt (Abb. 2, A). Die Basilarmembran ist an der Schneckenbasis schmal (0,08 mm) und relativ dick (0,02 mm) und an der Schneckenspitze wesentlich breiter (0,5 mm) und dünner (0,008 mm).

Das Corti-Organ liegt auf dem inneren, dem Modiolus zugewandten Teil der Basilarmembran und enthält die Sinnes- und Stützzellen. Bedeckt werden diese Sinneszellen von der Tektorialmembran, einer azellulären, gallertartigen Struktur. Die Sinneszellen des Corti-Organ werden in innere und äußere Haarzellen unterschieden. Das Corti-Organ besitzt 10.000 – 12.000 äußere Haarzellen, die in drei Reihen angeordnet sind und 3500 innere Haarzellen, die in einer Reihe stehen (Abb. 2, B; Behrends und Mitarbeiter, 2012). An ihrem apikalen Pol besitzen die Sinneszellen 50 bis 100 Stereozilien sowie ein Kinozilium. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen sind fest mit der Tektorialmembran verbunden (Schmidt und Schaible, 2006). An ihrer basalen Seite bilden die inneren Haarzellen Synapsen mit den afferenten Neuronen des Nervus cochlearis, die zusammen mit den Fasern aus dem Vestibularorgan den VIII. Hirnnerven bilden. Die inneren Haarzellen werden als die eigentlichen „Hörzellen“ bezeichnet, da durch sie die Transformation der akustischen Information in neurale Signale gelingt (Probst und Mitarbeiter, 2000). Die äußeren Haarzellen besitzen sowohl Synapsen mit afferenten als auch mit efferenten Neuronen aus dem Hörnerv. Im Gegensatz zu den inneren Haarzellen überwiegen hier deutlich die Efferenzen. Die efferenten Informationen stammen aus dem olivocochleären System, welches eine wichtige Feedbackfunktion hat (Maison und Mitarbeiter, 2013). Des weiteren besitzen ausschließlich die äußeren Haarzellen die Fähigkeit ihren Zellkörper zu elongieren (bei der Depolarisation) und zu kontrahieren (bei der Hyperpolarisation). Für diesen aktiven Bewegungsprozess ist das Membranprotein Prestin verantwortlich (Jost und Mitarbeiter, 2001). Dies ermöglicht eine bis zu 600-fache Verstärkung der Scherbewegung von Basilar- und Tektorialmembran. Diese „cochleäre Verstärkung“ (maximale Auslenkung der „Wanderwelle“) verhilft den inneren Haarzellen bei niedrigen und mittleren

Schallpegeln zur Depolarisation (Hoth und Neumann, 2006). Durch das komplexe Zusammenwirken der inneren und äußeren Haarzellen und ihrer Stützzellen werden Schallphänomene verstärkt und mechanische Bewegungen der Basilarmembran in elektrisch kodierte Impulse transformiert. Durch den Prozess der mechanoelektrischen Transduktion werden von außen aufgenommene Schallwellen in eine Form gebracht, die der Mensch zentral im Bereich der Hörrinde, verarbeiten kann und so den Höreindruck vermitteln.

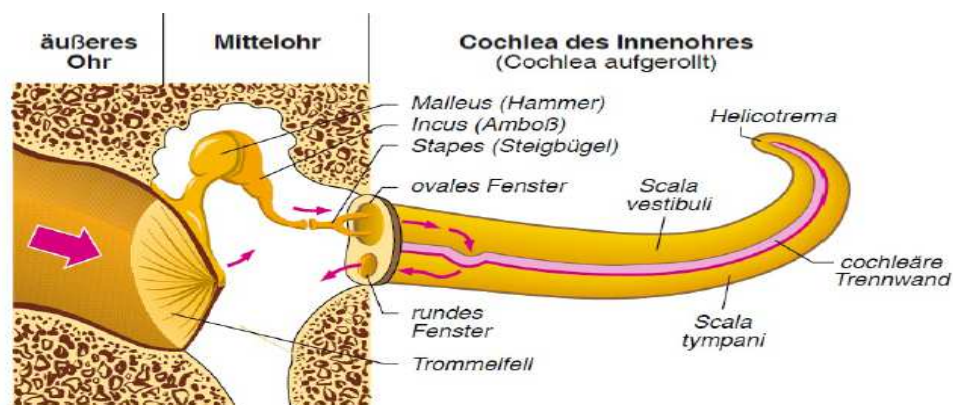


**Abbildung 2:** A= Querschnitt der Cochlea, B= Schematische Darstellung des Corti'schen Organs (modifiziert nach Robertson und Morton, 1999).



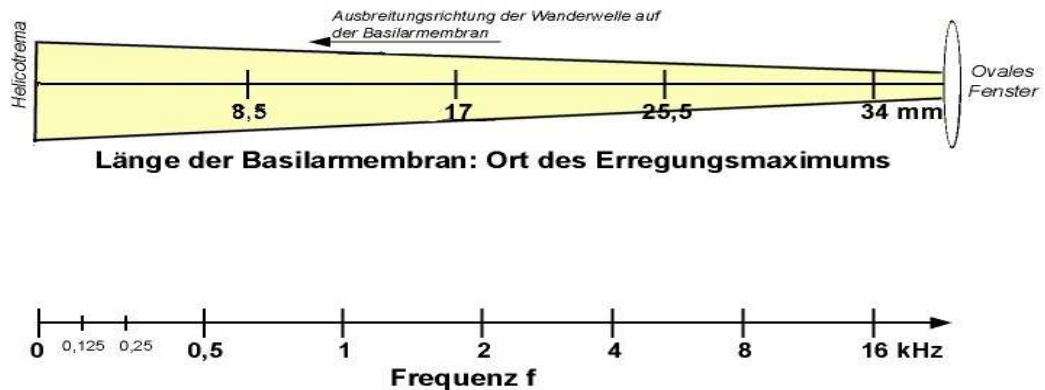
## Schallverarbeitung in der Cochlea und die Wanderwellentheorie

Durch die Fußplatte des Stapes werden die Schallwellen auf das ovale Fenster übertragen und führen ihrerseits zu Volumenverschiebungen im Perilymphraum. Diese Entdeckung machte 1928 erstmals der Physiker von Békésy. Von Békésy (1928) fand heraus, dass auf die Volumenverschiebung der Perilymphe eine Deformierung der mit Endolymphe gefüllten Scala media folgt. Durch den Druck der Steigbügelfussplatte am ovalen Fenster wird die Wanderwelle ausgelöst (Abb.3).



**Abbildung 3:** Schematischer Längsschnitt durch das menschliche Ohr. Die Wellenausbreitung (beginnend im äußeren Gehörgang und endend im Innenohr) ist durch rote Pfeile dargestellt (entnommen aus Schmidt und Schaible, 2006).

Die entstandene Wanderwelle läuft die Scala vestibuli aufwärts und geht am Helicotrema in die Scala tympani über. Demzufolge gerät die Scala media, welche zwischen den beiden Scalae liegt, in Schwingung und es entsteht eine Scherbewegung an der Tektorialmembran. Die mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran ändern sich im Verlauf der Cochlea (Probst und Mitarbeiter, 2000). Im Bereich der Cochleabasis, nahe dem ovalen Fenster, ist sie deutlich steifer und weniger schwingungsfähig als an der Cochleaspitze. Jeder Tonfrequenz ist dabei auf der Basilarmembran eine Stelle zugeordnet, die bei maximaler Auslenkung der „Wanderwelle“ spezifisch ist. Ihre Resonanz ist an der Basis auf hohe Frequenzen und im Bereich der Spitze auf tiefe Frequenzen abgestimmt. Man bezeichnet die Frequenz-Ort-Abbildung als Tonotopie (Abb. 4).



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung der entrollten Hörschnecke und die Zuordnung der Frequenzen auf einen definierten Bereich der Basilarmembran (modifiziert nach Blauert, 2006).

Die Druckwellen der Perilymphe rufen die Wanderwelle der Basilarmembran hervor und führen zu einer Auslenkung der mit der Basilarmembran verbundenen, äußeren Haarzellen. Am Ort der höchsten Amplitude kommt es zur maximalen Auslenkung der Tektorialmembran. Durch die Scherbewegung der beiden Membranen gegeneinander werden die Stereozilien der äußeren Haarzellen, die mit der Tektorialmembran fest verbunden sind, radiär zur Cochlea abgebogen. Diese Auslenkung stellt den adäquaten Reiz dar: Dehnungsempfindliche Kationenkanäle öffnen sich und depolarisieren die Membran. Die Depolarisation führt zu einer hochfrequenten oszillierenden Längenänderung der äußeren Haarzelle (Zenner, 1986). Werden die Stereozilien in entgegengesetzte Richtung ausgelenkt, kommt es zu einer Hyperpolarisation der Haarzelle. Dies bewirkt letztendlich eine Verkürzung der äußeren Haarelle (Zenner, 1986). Für die motilen Fähigkeiten der äußeren Haarzellen ist das Protein Prestin verantwortlich (Zengh und Mitarbeiter, 2002). Das endocochleäre Potential, das auf den unterschiedlichen Ionenzusammensetzungen von Endo- und Perilymphe beruht, liefert die Energie für die Bewegung der äußeren Haarzellen. Die aktive Bewegung der äußeren Haarzelle führt zu einer Verstärkung der Schwingung der Endolymph im Raum unter der Tektorialmembran. Auf diese Weise wird eine Signalverstärkung um etwa 40 dB bewirkt. Dieser Eigenschaft verdanken die äußeren Haarzellen ihre Bezeichnung „cochleärer Verstärker“ (Hoth

und Neumann, 2006). Die äußeren Haarzellen des Corti-Organs sind also ganz entscheidend am Prozess der maximalen Auslenkung der Wanderwelle beteiligt. Erst durch die Feinabstimmung und die Amplitudenverstärkung des cochleären Verstärkers wird das Schallbild auf der Basilarmembran scharf und kontrastreich. Die Empfindlichkeit der äußeren Haarzellen kann zusätzlich durch Potentiale aus dem Hirnstamm gesteuert werden. Efferente Fasern aus den medialen Kernen des Nucleus olivarius superior können die Aktivität der äußeren Haarzellen dämpfen, da sie efferente Fasern zu den äußeren Haarzellen besitzen (Maison und Mitarbeiter, 2013).

Für den weiteren Vorgang der Schallverarbeitung werden die inneren Haarzellen benötigt. Sie stellen die eigentlichen Rezeptorzellen im Hörprozess dar. Die Endolymphschwingungen scheren die Zilien der inneren Haarzellen ab, wiederum kommt es durch die hohe Potentialdifferenz zwischen Peri- und Endolympe zum Einstrom von Kaliumionen ins Zellinnere. Darauf folgt die Depolarisation der Zelle und letztendlich entsteht ein exzitatorisches postsynaptisches Potential. Infolgedessen werden Aktionspotentiale an der Nervenfasern ausgelöst und nach Weiterleitung an die Hörrinde als Höreindruck vermittelt (Kubisch und Mitarbeiter, 2000).

## **1.2 Die Otoakustischen Emissionen**

Grundsätzlich können die otoakustischen Emissionen als „Arbeitsgeräusch“ der nichtlinearen Schallverstärkung der äußeren Haarzellen des Innenohres bezeichnet werden (Kemp, 1979). 1948 wurde durch die Arbeiten von Gold der Grundstein zur Diagnostik mittels otoakustischen Emissionen gelegt. Nach Gold (1948) sind die äußeren Haarzellen für den aktiven Verstärkungsprozess von Schallwellen verantwortlich und verfügen über eine eigene Kontraktilität. Erstmals wurden 1979 durch Kemp akustische Emissionen nach akustischer Stimulation im äußeren Gehörgang beschrieben. Dieses Phänomen, welches in umgekehrter Richtung zum eigentlichen Hörprozess verläuft, nannte er „Kemp-Echo“. In einer darauffolgenden

Arbeit konnte er nachweisen, dass diese „evoked cochlear mechanical response“ auf einer mechanischen Nichtlinearität der cochleären Verstärkung der Schallwellen durch die äußeren Haarzellen der Cochlea beruht.

Die nichtlineare Schallverstärkung der äußeren Haarzellen ist Folge einer Dynamikkompression. Die Schallverarbeitung der Cochlea spielt sich in einem Dynamikbereich von nur 40 dB ab. Der gesamte Dynamikbereich des Schalls beträgt 120 dB und würde schon bei mittleren Schallpegeln die mikromechanischen Strukturen der Cochlea zerstören (Janssen, 2005). Zur Übertragung des gesamten wahrnehmbaren Schalls auf die Cochlea muss daher eine Dynamikkompression stattfinden. Aufgrund dessen findet eine Abbildung des großen Dynamikbereichs des Schallsignals (120 dB) auf den kleineren Dynamikbereich des Innenohres (40 dB) statt. Dies wird durch die nichtlineare Eigenschaft der Cochleamikromechanik erreicht. Bei kleinen Schallpegeln antwortet die Basilarmembran mit einem starken Anwachsen der Auslenkung (Verstärkung). Bei mittleren Schallpegeln steigt die Auslenkung nur geringfügig an (Sättigung). Bei hohen Schallpegeln bleibt die Verstärkerfunktion der äußeren Haarzellen aus. Das unverstärkte Schallwellensignal würde bei niedrigen Schalldrücken nicht ausreichen, um eine Reizantwort der inneren Haarzellen auszulösen. Gegenüber der linearen, passiven Cochlea ergibt sich durch die Dynamikkompression ein wesentlicher Zuwachs an Sensitivität und Trennschärfe (Janssen, 2005). Aus diesem Grund ist die uneingeschränkte Funktion der äußeren Haarzellen entscheidend für das Hören.

Gelangt ein Schallphänomen über die Steigbügelfussplatte zur Perilymphe, entsteht am Ort der besten Frequenzabstimmung eine ausgeprägte Wanderwelle. Die Wanderwelle hat einen antegraden und einen retrograden Anteil. Für die Ausbreitung der retrograden Wanderwelle gelten dieselben Gesetze wie für die, durch den Reiz ausgelöste primäre Wanderwelle. Die retrograde Wanderwelle bewegt sich zum ovalen Fenster, wird von den Gehörknöchelchen zum Trommelfell übertragen und anschließend in den äußeren Gehörgang abgestrahlt (Zenner, 1986). Mithilfe einer empfindlichen Messsonde kann sie hier als otoakustische Emission aufgezeichnet werden. Die aktive Elongation der äußeren Haarzellen führt also zur Entstehung einer bidirektionalen Wanderwelle. Diese läuft einerseits als retrograde Wanderwelle in Richtung des ovalen Fensters und bereitet sich

andererseits als antegrade Wanderwelle in Richtung Apex aus (Knight und Kemp, 2001). Dies bedeutet, dass das Ohr nicht nur Schall aufnehmen kann, sondern Schall auch aktiv produziert und diesen in den Gehörgang abgibt (Hoth und Lennarz, 1997). Die klinische Bedeutung der otoakustischen Emissionen liegt in der Überprüfung der Funktion des cochleären Verstärkers. Sie sind Ausdruck einer intakten Funktion der äußeren Haarzellen (Probst und Mitarbeiter, 1993).

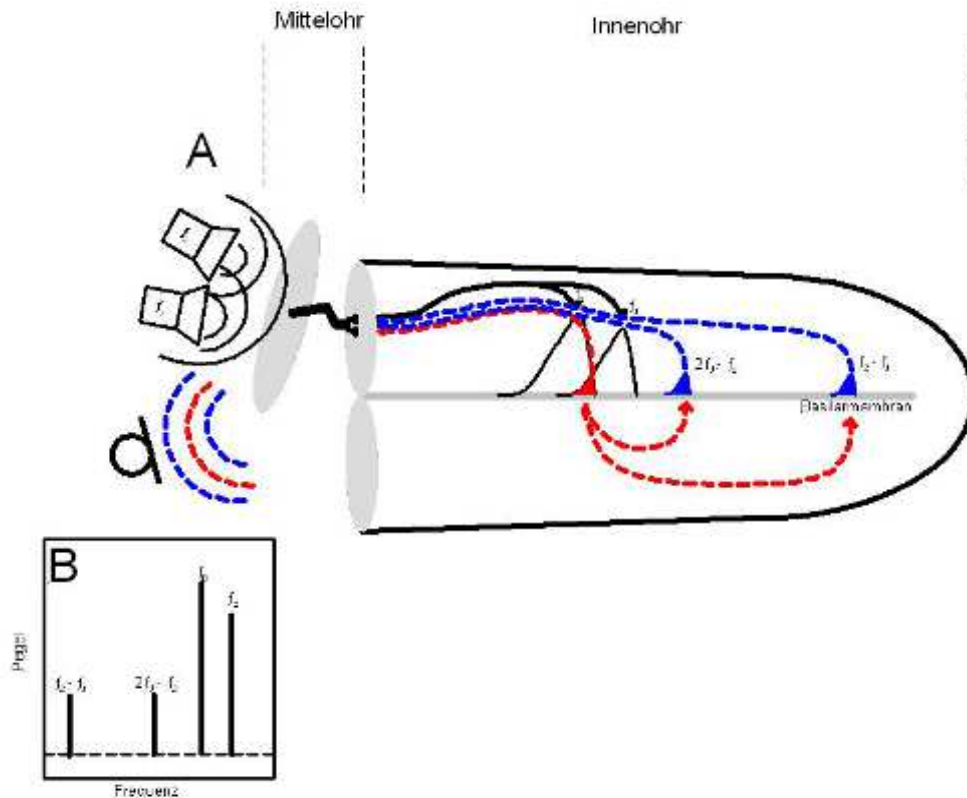
Otoakustische Emissionen (OAE) können spontan auftreten und werden als sogenannte spontane otoakustische Emissionen (SOAE) bezeichnet. Außerdem können sie durch ein akustisches Signal ausgelöst werden und werden dann als evozierte otoakustische Emissionen (EOAE) bezeichnet (Neumann und Hoth, 2006). Die SOAE treten ohne äußere Schalleinwirkungen auf. Durch die hohe Empfindlichkeit des cochleären Verstärkers können in der Cochlea spontane Vibrationen entstehen, die unabhängig von einer äußeren Stimulation auftreten (Kemp, 1979). Bei etwa 50% normalhörender junger Probanden können SOAE gemessen werden (Janssen, 2005). Ihre klinische Bedeutung ist gering.

Die evozierten otoakustischen Emissionen besitzen die größte diagnostische Bedeutung und haben mit ihrer Entdeckung zu einer Innovation der Hördiagnostik beigetragen. Sie werden nach ihrer methodischen Produzierbarkeit unterteilt in poststimulatorische und perstimulatorische Emissionen (Neumann und Hoth, 2006). Aus der Gruppe der poststimulatorisch gemessenen EOAEs haben die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) klinische Bedeutung. Die TEOAE's werden durch einen kurzen, breitbandigen Stimulus („Klick“) ausgelöst. Der applizierte Klickton führt dazu, dass die äußeren Haarzellen angestoßen werden und oszillierende Schwingungen mit unterschiedlicher Frequenz und Dauer entstehen (in Abhängigkeit zur Eigenfrequenz der äußeren Haarzelle). Die Summe der Stoßantworten sind als TEOAE's im äußeren Gehörgang nachweisbar. Nach einem applizierten Reiz lassen sich die Emissionen frühestens nach 6 ms messen. Aber auch noch nach 20 ms können Oszillationen des Schalldruckes auftreten (Hoth und Lennarz, 1993). Die Latenzen sind von den Frequenzen der Schallkomponenten abhängig. Hochfrequenter Schall, der sich von den basalen Haarzellen ableitet, hat eine geringe Latenz. Der von den apikalen Haarzellen ausgesandte tieffrequente

Schall hat eine lange Latenz (Kemp 1978; Kemp und Chum, 1980; Zwicker, 1990). Aufgrund ihrer Lage in verschiedenen Zeitbereichen ist eine Differenzierung zwischen Reiz und Antwort zulässig. Bei Klickreizen wird für Normalhörenden ein breitbandiges Spektrum zwischen ca. 600 Hz und 5 kHz (Lehnhardt, 1996) bzw. zwischen 100 Hz und 6 kHz (Hoth und Lennarz, 1993) registriert. Dabei ist das Spektrum um so breiter, je mehr Haarzellen in Schwingungen versetzt worden sind. Eine frequenzspezifische Auswertung ist nicht möglich, weil einzelne Signale beim Transport nach außen ausgelöscht werden und zudem Phasenänderungen vorhanden sind (Lehnhardt, 1996). Die Voraussetzung für die Nachweisbarkeit der TEOAE's ist, dass zu mindestens ein Teil der äußeren Haarzellen im stimulierten Bereich intakt ist (Hoth, 2005). Beträgt der Hörverlust mehr als 30 dB/ HL sind keine TEOAE's messbar (Hoth, 2005). Bei einer Normalhörigkeit oder einem Hörverlust unter 30 dB/HL beträgt das Vorkommen von TEOAE praktisch 100% (Probst und Mitarbeiter, 1991). Die TEOAE's werden in der Klinik oft als Hörscreening eingesetzt. Vor allem bei schlafenden Säuglingen und Kleinkindern kann die Messung schnell durchgeführt werden, da die Untersuchung nichtinvasiv, vigilanzunabhängig und objektiv ist.

In der Gruppe der perstimulatorisch gemessenen EOAEs besitzen die Distorsionsprodukt-otoakustischer Emissionen (DPOAE) einen hohen Stellenwert. Als akustischer Stimulus dient eine simultane Darbietung von zwei Sinustönen. Die DPOAE auslösenden Primärtöne mit den Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  unterscheiden sich in ihrer Frequenz um etwa eine Terz (Frequenzverhältnis von  $f_2/f_1 = 1,2$ ). Als optimal zeigt sich eine Schallpegeldifferenz von  $L_1 - L_2 = 10$  dB (Janssen, 1995). Die zwei Sinustöne erzeugen auf der Basilarmembran zwei eng beieinander liegende Wanderwellen. Es entstehen Verzerrungsprodukte (DPOAE) mit einer Frequenz, die sich aus der Kombination der Reiztonfrequenzen zusammensetzt. Die DPOAE entstehen an dem Punkt, an dem sich die Wanderwellen der Primärtöne  $f_1$  und  $f_2$  durch die nichtlineare Wechselwirkung überlagern (Kemp, 1978). Die Wanderwellen, die durch die Stimulation mit den Dauertönen ausgelöst werden, erreichen den Ort der größten Amplitude und werden durch die Aktivität der äußeren Haarzellen frequenzspezifisch verstärkt. Die äußeren Haarzellen im Überlappungsbereich  $f_2 / f_1$

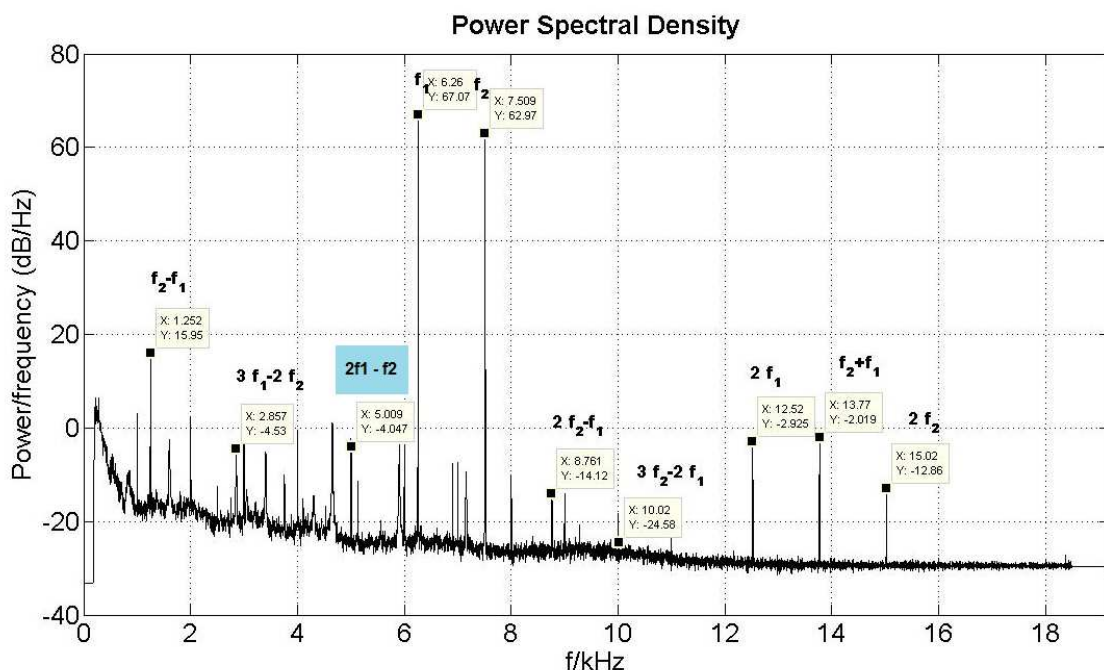
rufen infolge ihres nichtlinearen Übertragungsverhaltens eine zusätzliche Schwingung mit der Frequenz  $2f_1 - f_2$  hervor (Abb.5) (Hoth und Lenarz, 1993).



**Abbildung 5:** Messung und Entstehung von DPOAE: Unter A ist die Signalgenerierung der Primärtöne  $f_1$  und  $f_2$  über die Miniaturlautsprecher dargestellt. Es bilden sich zwei überlappende Wanderwellen auf der Basilarmembran. Am Überlappungsort (rot gekennzeichnet) erzeugen die äußeren Haarzellen als Folge ihrer nichtlinearen Eigenschaft nahe dem Cochleaort  $f_2$  eine Verzerrung mit mehreren Frequenzen  $|n f_1 \pm m f_2|$ ;  $n, m \in \mathbb{N}$ . Durch die mechanischen Schwingungen wird die Perilymphe in Schwingung versetzt. Diese Schwingung gelangt über das Mittelohr nach außen und wird mit einem Mikrophon im äußeren Gehörgang als DPOAE gemessen. In B ist das Amplitudenspektrum des mit dem Mikrophon aufgenommenen Schall zu sehen (entnommen aus Hecker, 2014).

Darüber hinaus kommt es durch die Wechselwirkung dieser Produkte zur Entstehung neuer Wanderwellen, die sich jeweils am Ort ihrer tonotropen Frequenzabstimmung abbilden (Shera und Guinan, 1999). Es können viele verschiedene Kombinationstöne gemessen werden, z.B.:  $2f_1+f_2$ ,  $f_2-f_1$  oder  $f_2+f_1$ . Die Frequenz der ausgelösten Antwort des Innenohres unterscheidet sich also von den Reizfrequenzen, sodass eine Diskrimination im Frequenzbereich möglich ist. Das Distorsionsprodukt  $2f_1-f_2$  hat dabei die größte Amplitude und ist somit am besten

nachweisbar (Janssen, 2005). Abbildung 6 zeigt die Frequenzdarstellung der Einzelmessungen eines DPOAE-Signals als Matlab-Bilddatei. Es verdeutlicht, dass neben der klinisch bedeutendsten Emission  $2f_1 - f_2$  (in der Abbildung bei der Frequenz 5009 kHz) weitere Emissionslinien der Verzerrungsproduktanteile zu sehen sind. Zu diesen zählen beispielsweise die Emission  $f_2 - f_1$  bei 1252 kHz. Aus der Darstellung geht ebenfalls hervor, dass sich die Varianz und der Mittelwert des Rauschpegels mit zunehmender Frequenz reduzieren (Hecker, 2014).



**Abbildung 6:** Frequenzdarstellung der Einzelmessung bei der Frequenzkombination  $f_1 = 6,26$  kHz und  $f_2 = 7,509$  kHz. Unter den Emissionslinien findet sich das prominenteste Distorsionsprodukt  $2f_1 - f_2$  (blau) (entnommen aus Hecker, 2014).

Durch die Änderung der Primärtonfrequenzen unter Beibehaltung eines konstanten Frequenzverhältnisses ( $f_2/f_1 = 1,2$ ) lässt sich der Überlappungsbereich der Wanderwellen entlang der Cochlea verschieben. Somit kann mittels DPOAE frequenzspezifisch die gesamte Cochlea auf die Funktion der äußeren Haarzellen untersucht werden (Janssen und Mitarbeiter, 1995; Kummer und Mitarbeiter, 1998). Auf diese Weise führt eine Schädigung der Cochlea im Bereich des Frequenzorts  $f_2$  zu einer Abnahme der DPOAE-Amplitude. Üblicherweise werden OAE-Amplituden von mehr als 6 dB/SNR als signifikant gewertet. Im Gegensatz zu den TEOAE's



ermöglicht die Variation der Stimuluspegel der Primärtöne es die DPOAE's bis zu einem Hörverlust von 40 dB bis 50 dB noch nachzuweisen (Hoth und Lenarz, 1997). Zudem kann der Überlappungsbereich durch Veränderung des Differenzpegelabstandes ( $P_1-P_2$ ) geringfügig variiert werden (Kummer und Mitarbeiter, 1998).

### **1.3 Die diagnostische Bedeutung der DPOAE-Messung im Hochtonbereich**

Die DPOAE-Messung hat sich als eine häufig angewandte objektive audiometrische Untersuchung im Klinikalltag etabliert. Die wichtigste Anwendung stellt die Früherkennung von cochleären Schwerhörigkeiten dar. Darüber hinaus werden sie regelmäßig zur Abklärung von nichtorganischen Schwerhörigkeiten, zur Objektivierung audiometrischer Befunde bei Erwachsenen und zur Überwachung der cochleären Funktion bei schädigenden Einflüssen herangezogen.

Ein Hörverlust, der durch eine Lärmexposition oder die Einnahme ototoxischer Medikamente ausgelöst wird, ist durch den Funktionsverlust der äußeren Haarzellen bedingt (Federspil, 1979). Das hochwirksame und gleichzeitig ototoxische Chemotherapeutikum Cisplatin besitzt in der Behandlung onkologischer Erkrankungen einen hohen Stellenwert (Rybak und Mitarbeiter, 2007). Eine durch Cisplatin ausgelöste Ototoxizität, ist insbesondere durch eine Schädigung der äußeren Haarzellen im basalen Anteil der Cochlea gekennzeichnet. In diesem Bereich der Cochlea ist die Empfindung hoher Töne lokalisiert und der Hörschaden beginnt deshalb im oberen Frequenzbereich über 8 kHz (McAlpine und Mitarbeiter, 1990; Rybak und Mitarbeiter, 2007).

Zudem sind einige Krankheitsbilder bekannt, die die Entwicklung einer Hochtonschwerhörigkeit begünstigen. Hiel und Mitarbeiter (1993) und Katbamna und Mitarbeiter (1999) beschreiben, dass vor allem für Patienten mit Mukoviszidose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hochtonschwerhörigkeit besteht. Zum einen sind sie durch ihre Grunderkrankung gefährdet und zum anderen wird die Entwicklung eines Hochtonverlustes durch die häufig erforderliche Therapie mit

Aminoglykosid-Antibiotika bei respiratorischen Infekten beschleunigt. Daraus lässt sich ableiten, dass bei einem effektiven Monitoring von Risikopatienten besonders der Hochtonbereich relevant ist.

Mulheran und Degg (1997) untersuchten die Aussagekraft der DPOAE's an einer Gruppe von 15 Patienten mit zystischer Fibrose, die wiederholt hohe Dosen Gentamicin erhielten. Die DPOAE-Messung umfasste den Frequenzbereich von 2,4 kHz bis 6 kHz. Die Ergebnisse zeigen, dass die DPOAE-Amplituden der meisten Patienten reduziert waren. Insbesondere die Frequenzen ab 4 kHz waren betroffen. Diese Studie war eine der ersten die belegte, dass DPOAE's das Potential besitzen, frühzeitig medikamenteninduzierte Veränderungen der äußeren Haarzellen zu registrieren.

In nachfolgenden Studien wurde die Aussagekraft die DPOAE-Messung zum Monitoring von medikamenteninduzierten Hörschäden evaluiert (Probst und Mitarbeiter, 1993; Stavroulaki und Mitarbeiter, 2001; Knight und Mitarbeiter, 2005; Reavis und Mitarbeiter, 2008, 2011; Dille und Mitarbeiter, 2010; Rybak und Whithworth 2012; Brock und Mitarbeiter, 2012; Konrad- Martin und Mitarbeiter, 2012). Die genannten Autoren verwendeten DPOAE-Messplätze, mit denen überwiegend der Frequenzbereich bis 8 kHz (in vereinzelten Fällen bis 10 kHz) abgedeckt wurde. Stavroulaki und Mitarbeiter (2001) führten DPOAE-Messungen mit einem Frequenzspektrum von 1,0 kHz bis 6,4 kHz an Kindern durch, die infolge Zystischer Fibrose mit Gentamicin behandelt wurden. Sie verglichen diese mit anderen Zystische Fibrose Patienten, die keine Aminoglykosid-Therapie erhalten hatten. Verringerte DPOAE-Amplituden traten im Bereich der vier höchsten messbaren  $f_2$  –Frequenzen 3,2; 4; 5 und 6,4 kHz auf. Lisowska und Mitarbeiter (2006) befassten sich mit einer vergleichbaren Fragestellung. An 10 pädiatrischen Chemotherapie-Patienten wurden DPOAE's von 0,8 kHz bis 8 kHz gemessen. Ebenfalls manifestierten sich in den hohen Frequenzen (einschließlich 8 kHz) Emissionsverluste. Reavis und Mitarbeiter (2011) führten mit Cisplatin-Patienten DPOAE-Messungen von 1 kHz bis 10 kHz durch. Wiederum wurde der Beginn eines Hochtonhörverlustes im Bereich der hohen Frequenzen, in diesem Fall bis 10 kHz, nachgewiesen. Die bisher umfangreichste Erfassung von Hochton-DPOAE's dokumentierten Mills und Mitarbeiter (2006) in einem Messaufbau mit einem

Frequenzspektrum von 2 kHz bis 22,6 kHz. Allerdings führten die Autoren diese Messung nicht an Menschen, sondern an der mongolischen Wüstenspringmaus durch. Knight und Mitarbeiter (2005) weisen in ihrer Studie daraufhin, dass DPOAE-Messungen im hochfrequenten Bereich eine besondere Aussagekraft besitzen und Bedarf nach weiterführender Forschung und klinischer Validierung besteht. Konrad-Martin und Mitarbeiter (2012) sehen in der DPOAE-Messung ein Verfahren, dass in Echtzeit Informationen über die Funktion der äußeren Haarzelle wiedergibt.

Die prognostische Aussagekraft anderer Messmethoden zur Früherkennung eines medikamenteninduzierten Hörschadens wurde mehrfach untersucht. Dabei wurde deutlich, dass die TEOAE-Messungen und die Reintonaudiometrie der DPOAE-Messung im Monitoring eines ototoxischen Schadens unterlegen sind (Probst und Mitarbeiter, 1993; Hotz und Mitarbeiter, 1994; Ress und Mitarbeiter, 1998; Knight und Mitarbeiter, 2005; Mills und Mitarbeiter, 2006; Reavis und Mitarbeiter, 2008; McMillan und Mitarbeiter, 2012). Die DPOAE's besitzen im Vergleich zu den TEOAE's eine höhere Frequenzspezifität und Sensitivität, ihr Anwendungsbereich bei Hörverlusten ist um ca. 30 dB erweitert (Lehnhardt, 1996, Hoth und Neumann, 2006). Mittels ihrer Ableitung lässt sich eine Aussage über Art und Lokalisation des cochleären Hörschadens treffen. Zudem weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass geringe Schäden der äußeren Haarzellen zu einer Änderung der OAE-Amplitude führen, noch bevor diese Schäden im Audiogramm messbar sind (Plinkert und Kröber, 1991; Stavroulaki und Mitarbeiter, 2001; Dreisbach und Mitarbeiter, 2006; Truong und Mitarbeiter, 2007; Knight und Mitarbeiter, 2007). Erst bei einem bereits greifbaren Kommunikationsproblem wird durch die Audiometrie verspätet der Hörverlust festgestellt (Brock und Mitarbeiter, 2012; Kei und Mitarbeiter, 2006; Arnold, 1999). In einer Studie von Coradini und Mitarbeiter (2007) wurde an Patienten mit Cisplatin-Therapie zuerst eine Audiometrie-Messung durchgeführt. Laut den Audiometrie-Ergebnissen waren 52% der Patienten von einem Hörverlust betroffen. Die anschließende Messung mittels DPOAE zeigt einen deutlichen Anstieg des Hörverlustes; demnach litten 72% der Patienten unter einem Cisplatin-induzierten Hörschaden. Ähnliche Ergebnisse konnten Knight und Mitarbeiter (2007) erzielen. Diese Untersuchungen zeigten Veränderungen der DPOAE-Amplituden bei Kindern

nach Cisplatin-Therapie, während es in Reintonaudiogrammen noch keine Anzeichen für eine Hörverschlechterung gab. Ein weiterer Nachteil der Audiometrie besteht darin, dass der Patient aktiv in den Messprozess eingebunden ist und die Ergebnisse von der Kooperation des Patienten abhängig sind. Insbesondere Kinder und Chemotherapie-Patienten befinden sich oftmals in einem reduzierten Allgemeinzustand und sind zur aktiven Teilnahme nicht in der Lage. Zusätzlich können Messergebnisse durch Lerneffekte des untersuchten Patienten verfälscht werden. In diesem Fall eignen sich objektive Tests zur Überwachung der Hörfunktion. Dieses Kriterium erfüllt die DPOAE-Messung, da sie wenig zeitintensiv ist und keine aktive Mitarbeit des Patienten erfordert (Reavis und Mitarbeiter, 2010; Fausti und Mitarbeiter, 1992).

Die Messung von DPOAE's im Hochtonbereich könnte aus dargelegten Gründen ein schnelles und objektives Verfahren darstellen, um früh eine Schädigung der äußeren Haarzellen nachzuweisen. Ein frühzeitigeres Feststellen eines ototoxischen Effekts würde den medizinischen Handlungsspielraum zur Prävention eines Hörschadens deutlich vergrößern. Zum einen bestünde die Option eine Therapieindikation mit ototoxischen Substanzen zu überdenken. Zum anderen würden Medikamente zur Otoprotektion einen ganz neuen Stellenwert erlangen (Kei und Mitarbeiter, 2006; Borton und Mitarbeiter, 2010).

In der Abteilung für experimentelle Audiologie der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde im Universitätsklinikum des Saarlandes wurde eine neue Analysesoftware entwickelt, welche die Messung Distorsionsprodukt-otoakustischer Emissionen (DPOAE) bis in den Hochtonbereich von 18 kHz ermöglicht (Hecker und Mitarbeiter, 2011). Das neue Analyseverfahren wurde bereits im Rahmen der wissenschaftlichen Dissertationen von Frau Guthardt Torres (2014) an einer Normpopulation und von Frau Mehrmann (2014) an Patienten mit einer Lärmbelastung evaluiert. Anhand der vorliegenden Arbeit soll die DPOAE-Messung bis 18 kHz zur Früherkennung ototoxischer Hörschäden bei pädiatrischen Patienten während einer Chemotherapie beurteilt werden.

## 1.4 Medikamenteninduzierte Schwerhörigkeit

Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen werden mit Substanzen behandelt, die potentiell ototoxisch sind und somit eine schädigende Wirkung auf das Hör- und Gleichgewichtsorgan haben. Grundsätzlich beschreibt dieses als Ototoxizität bezeichnete Phänomen einen Funktionsverlust der Sinneszellen, welches bis hin zu einer irreversiblen Haarzelldegeneration führen kann (Hawkins, 1976; Brummet, 1980). Nach einer Studie von Seligmann und Mitarbeiter (1996) sind mehr als 130 ototoxische Substanzen bekannt. Zu diesen Arzneimitteln zählen Aminoglykosid-Antibiotika, Zytostatika, Diuretika, Salicylate und Chinin (Wagner und Ernst, 2007). Medikamente wie Chinin, Diuretika und Salicylate weisen meist einen reversiblen ototoxischen Effekt auf. Zytostatika und Aminoglykoside hingegen können langfristige Folgen in Form eines permanenten Hörverlustes mit sich bringen (Brummet, 1980; Lautermann und Mitarbeiter, 2004; Warchol und Mitarbeiter, 2010). Darüber hinaus verursachen Aminoglykosid-Antibiotika und Zytostatika einen charakteristischen cochleären Hochttonverlust, wohingegen Medikamente wie Schleifendiuretika, Chinin und Salicylate einen Hörverlust über alle Frequenzen auslösen können (Probst und Mitarbeiter, 2000).

Neben der bekannten Ototoxizität weisen viele der genannten Medikamente eine Neurotoxizität auf, die insbesondere eine schädigende Wirkung auf den Hör- und Gleichgewichtsnerven hat. Platin-Derivate, Vincaalkaloide und Taxole gehören zu den Zytostatika, die am häufigsten eine periphere Neuropathie induzieren können (Verstappen und Mitarbeiter, 2003). Die Störungen können je nach Zytostatikum dominant sensorisch (Cisplatin) oder sensomotorisch (Vincaalkaloide) sein (Kath und Brokemeyer, 2006). Patienten mit vorbestehenden neurologischen Symptomen infolge eines Diabetes mellitus, Patienten mit einer hereditären Neuropathie oder Patienten, die bereits eine Therapie mit neurotoxischen Zytostatika erhalten haben, sind empfänglicher für das Auftreten einer zytostatikainduzierten peripheren Neuropathie (Verstappen und Mitarbeiter 2003). Eine Störung der Hirnnervenfunktion kann insbesondere durch die Vincaalkaloide und Cisplatin

hervorgerufen werden (Kath und Mitarbeiter, 1999). Die Mechanismen der zytostatikainduzierten Neurotoxizität sind bisher nur zum Teil bekannt. Methotrexat und Cisplatin bewirken eine Demyelinisierung. Vincaalkaloide und Taxane führen über die Bindung von Tubulin, einem Bestandteil der Zellmikrotubuli, zu einer axonalen Degeneration (Nielsen und Mitarbeiter 2002).

Im nachfolgenden Abschnitt wird auf die klinische Bedeutung, die Nebenwirkungen und die Folgen einer Ototoxizität durch platinhaltige Zytostatika (insbesondere Cisplatin), Vincaalkaloide und Aminoglykoside eingegangen.

## **1.5 Platinhaltige Zytostatika**

### **Indikation und Dosis-limitierende Effekte**

Unter den platinhaltigen Zytostatika ist Cisplatin das am besten untersuchte Medikament mit ototoxischer Wirkung. Jenes hochwirksame Chemotherapeutikum Cisplatin findet häufige Anwendung in der pädiatrischen Onkologie. Cisplatin wird im Wesentlichen zur Behandlung von Neoplasien des Weichteilgewebes eingesetzt. Diese umfassen bösartige Neubildungen der Eierstöcke, des Hodens, der Harnblase, Neubildungen im Hals- und Kopfbereich sowie der Lunge (Rybak und Mitarbeiter, 2007). Die initiale Behandlung mit Cisplatin zeigt eine verlässliche Verbesserung der Prognose bei jungen Patienten mit Osteosarkomen, Keimzelltumoren, Hepatoblastomen, Neuroblastomen und Hirntumoren (Knight und Mitarbeiter, 2005). Die pädiatrisch-onkologischen Patienten profitieren so von einer deutlichen Verbesserung der Langzeit-Überlebensrate (Truong et al, 2007).

Demgegenüber besitzt Cisplatin eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken können. Die Nebenwirkungen stellen zum Teil eine große Belastung für die Patienten dar und führen im Einzelfall zu einem Therapieabbruch. Zu diesen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Haarausfall, Myelosuppression sowie Neuro-, Oto- und Nephrotoxizität (Stark und Mitarbeiter,

1999; Rybak und Mitarbeiter 2009). Die bedeutendsten dosislimitierenden Nebenwirkungen stellen die Nephrotoxizität und Ototoxizität dar (Pabla und Dong, 2008; Truong und Mitarbeiter, 2007). Eine Schädigung der Niere tritt bei bis zu 20% der Patienten unter Cisplatintherapie auf (Yao und Mitarbeiter, 2007). Die toxische Wirkung auf die Niere kann durch vermehrte Kochsalz-Hydratation und forcierte Diurese mit Mannitol deutlich herabgesetzt werden (Mukherjea und Rybak, 2012). Das Auftreten einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität wird entsprechend der Literatur in 60-100% Fälle beschrieben (Schweitzer und Mitarbeiter, 1993; Stark und Mitarbeiter, 1999; Rybak und Mitarbeiter, 2007).

## **Wirkungsmechanismus**

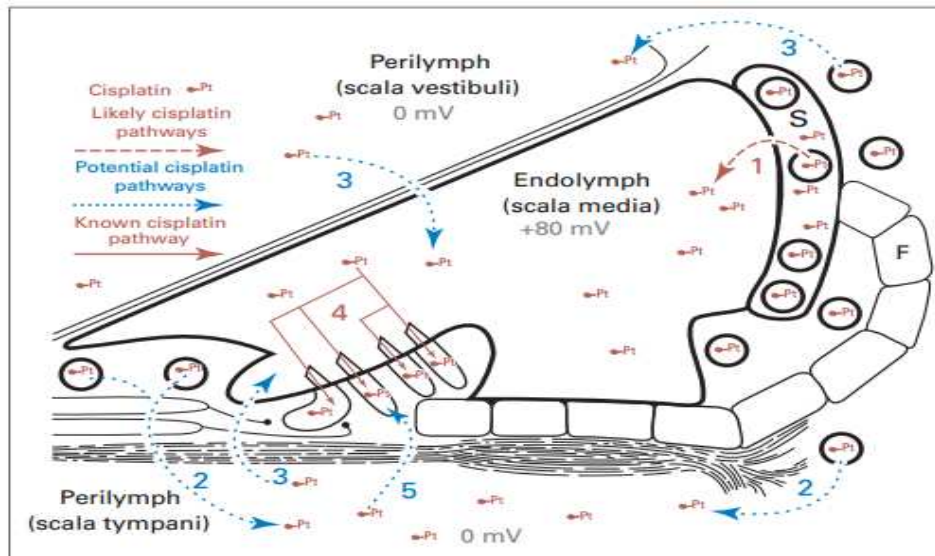
Cis-Diammindichloridoplatin gehört zur Gruppe der platinhaltigen Alkylanzien und ist den anorganischen Schwermetallverbindungen zuzuordnen. In seiner chemischen Struktur besitzt es ein komplexgebundenes Platinatom. Auf molekularer Ebene führt Cisplatin über die Bindung an das N7-Atom der Purin-Nukleotid-Base zu Quervernetzungen innerhalb der DNA-Stränge (Fink und Mitarbeiter, 1998). Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Transkription und Replikation der DNA (Siddik und Mitarbeiter, 2003). Die Struktur der DNA wird so zerstört und ist damit funktionsunfähig. Die durch Cisplatin herbeigeführten Punktmutationen werden von verschiedenen Wächterproteinen (z.B. hMSH2, HMG 1 und 2, hUBF, TBP) erkannt. In der Folge leiten sie die Apoptose der beschädigten Zelle ein (Rybak und Ramkumar, 2007). Liegt das Ausmaß der DNA-Schädigung unter einer bestimmten Schwelle, verhindern sie die Zellteilung und initiieren die Reparaturmechanismen der betroffenen Zelle. Ist der Schaden hingegen zu groß, leiten sie den programmierten Zelltod ein (Fink und Mitarbeiter, 1998). Dabei zeigen sich schnell teilende Zellen, also insbesondere auch Krebszellen, eine höhere Empfindlichkeit gegenüber solchen Veränderungen als sich langsam teilende Gewebe (Pabla und Dong, 2008). Durch diesen Mechanismus ist Cisplatin zu einer der wichtigsten Substanzen in der modernen Krebstherapie geworden.

## **Pathomechanismus der Cisplatin-induzierten Ototoxizität**

Da der antineoplastische Effekt des Chemotherapeutikums nicht nur die maligne entarteten Zellen sondern auch die gesunden Zellen angreift, kommt es ebenso zum Untergang von nicht-entarteten Zellen. Durch zahlreiche histopathologische Untersuchungen des Os temporale zeigte sich, dass Cisplatin vor allem die äußeren Haarzellen der Cochlea schädigt (Nakai und Mitarbeiter, 1982; Schweitzer und Mitarbeiter, 1993; Rybak und Mitarbeiter, 2009; Hamers und Mitarbeiter, 2002; Sluyter und Mitarbeiter, 2003, Rybak und Withworth, 2012). Die inneren Haarzellen sind dabei weitaus seltener von einem Schaden betroffen (McAlpine und Mitarbeiter, 1990; Kopelman und Mitarbeiter, 1988, Laurell und Mitarbeiter, 1991). Von der Schädigung ist zunächst der basokochleäre Anteil der äußeren Haarzellen betroffen (Fleischmann und Mitarbeiter, 1975; Nakai und Mitarbeiter 1982; Strauss und Mitarbeiter 1983; Schmidt und Mitarbeiter, 2006). Die Degeneration der äußeren Haarzelle durch Platinderivate folgt einem Basis-zu-Apex-Gradienten. Im Verlauf der Therapie schreitet die ototoxische Schädigung der äußeren Haarzellen von den hohen zu den tiefen Frequenzen fort.

Im Vergleich zur Aminoglykosid-Ototoxizität ist über den Mechanismus der Cisplatin-Schädigung weit weniger bekannt. Brock und Mitarbeiter (2012) untersuchten die verschiedenen Wege und Mechanismen, über welche Cisplatin in die Cochlea und letztendlich in die äußeren Haarzellen gelangt. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Transportwege von Cisplatin innerhalb der Cochlea.

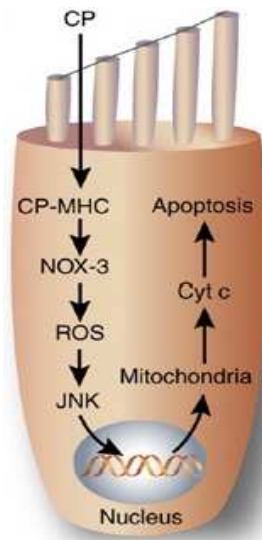




**Abbildung 7:** Modell der Cochlea und den Transportwegen von Cisplatin. (1) Cisplatin gelangt über die strialen Blutgefäße zu den Marginalzellen und wird anschließend in die Endolymphe abgegeben. (2,3) Durch die Überwindung der Blut-Labyrinth-Schranke kommt Cisplatin in der Perilymphe an, um anschließend mit Überwindung der Epithelmembran die Endolymphe zu erreichen. (4) In der Endolymphe angekommen erreicht Cisplatin das Innere der äußeren Haarzelle über ihre apikale Membran. (5) Cisplatin in der Scala tympani kann über die Basilarmembran an der basolateralen Zellmembran in die äußeren Haarzelle eintreten. S= Stria vascularis, F= Fibrozyten im Spiralligament (entnommen aus Brock und Mitarbeiter, 2012).

Der grundlegende pathologische Mechanismus, der für die Schädigung der äußeren Haarzellen verantwortlich ist, beruht auf der durch Cisplatin hervorgerufenen vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoff-Radikalen (reactive oxygen species = ROS). Antioxidative Enzymsysteme (Glutathion-S-Transferase, Glutathion-Peroxidase, Glutathion-Reduktase, Superoxid-Dismutase, Katalase, u.a.), die zur Beseitigung und Neutralisation von ROS dienen, sind durch die Menge der neuentstandenen ROS überlastet. Es kommt zur Drosselung der Enzym-Kapazität und zur Ansammlung von ROS in der Zelle (Rybak und Mitarbeiter, 2009). Dieser Anstieg von ROS in der Zelle geht mit einem Anstieg der proinflammatorischen Zytokine (Cytochrom C) und der Erzeugung von Superoxiden einher (Mukherjea und Rybak, 2011). Eine ausführliche Darstellung der Zwischenschritte ist in Abbildung 8 gegeben. Die Kombination aus schnellem Anstieg der ROS und frühzeitiger Sättigung der antioxidativen Systeme führt unweigerlich zu Zellschäden. Daraus resultiert letztendlich die Aktivierung des proapoptotischen Weges (Kaspase-

abhängig und Kaspase-unabhängig).



**Abbildung 8:** Mechanismus des durch Cisplatin induzierten Zelltods. Cisplatin gelangt über mechano-elektrische Kanäle am apikalen Pol in die äußeren Haarzellen. In der Zelle bildet Cisplatin einen monohydraten Komplex (MHC), der eine höhere Reaktivität besitzt. Daraus resultiert die Aktivierung von NOX-3, welche die Produktion von ROS initiiert. Die Bildung von ROS aktiviert die c-Jun N-terminal Kinase (JNK). Diese bewirkt im Zellkern die Aktivierung von Zellen, die anschließend in den Mitochondrien über das Cytochrom C den Zelltod einleiten (entnommen aus Rybak und Ramkumar, 2007).

Hinzu kommt außerdem die besondere anatomische Lage der Cochlea im Os temporale, in der die Cochlea ein geschlossenes System darstellt. Die im Innenohr akkumulierten Toxine können nicht mit der notwendigen Geschwindigkeit wieder heraus transportiert werden. Dies führt unweigerlich zu einem vermehrten Untergang der äußeren Haarzellen (Rybak und Mitarbeiter, 2009).

Neben den äußeren Haarzellen sind noch weitere Zellen in der Cochlea von dem toxischen Effekt durch Cisplatin betroffen. Bislang konnten Tiermodellstudien und in-vitro Untersuchungen demonstrieren, dass von der schädlichen Wirkung durch Cisplatin drei verschiedene Regionen im Innenohr betroffen sind. Zu diesen zählen die Zellen des Corti- Organs, die Zellen des Spiralganglion sowie die Zellen der Stria vascularis (Sluyter und Mitarbeiter, 2003; Rybak und Mitarbeiter, 2007). In der Stria vascularis gehen vor allem die Marginalzellen zugrunde. In verschiedenen Studien wurde nachgewiesen, dass sich nach der Applikation einer sehr geringen Dosis Cisplatin (10 mg/kg) sich die Metaboliten des Medikaments nur in den Marginalzellen der Stria vascularis wiederfinden ließen (Rybak und Mitarbeiter, 2009).

Thomas und Mitarbeiter (2006) haben diese Prozesse eingehend an Meerschweinchen untersucht. Nach einer Infusion von Cisplatin kam es innerhalb von 4-48 Stunden zu einer Akkumulation von Platin-DNA-Addukten in den Kernen der Marginalzellen. Im Tiermodell waren in den äußeren Haarzellen keine Platin-

Addukte zu finden. Sie schlossen daraus, dass die Marginalzellen der Stria vascularis als Zielgewebe der von Cisplatin induzierten Ototoxizität angesehen werden könnten. Bei den sogenannten Marginalzellen handelt es sich um hexagonale Zellen, welche die innere Oberfläche der Stria vascularis auskleiden. Sie besitzen zahlreiche Natrium-Kalium-ATPasen und sind damit wesentlich an der Produktion und der Aufrechterhaltung der Kalium-Konzentration der Endolymphe beteiligt. Zudem ist die Stria vascularis von einem ausgeprägten Gefäßgeflecht durchsetzt. Die hohe zelluläre Aktivität und die starke vaskuläre Versorgung machen diese Zellen möglicherweise anfälliger für die toxischen Effekte von Cisplatin (Truong und Mitarbeiter, 2007). Die Schädigung der Marginalzellen führt zu einer eingeschränkten Kaliumsekretion in die Endolymphe. Das wiederum hat einen Abfall des endocochleären Potentials und eine Beeinträchtigung der sensorineuronalen Transduktion zur Folge (Thomas und Mitarbeiter, 2006). Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die Schädigung der Marginalzellen der Stria vascularis dem Verlust der äußeren Haarzellen vorausgeht (Truong und Mitarbeiter, 2007; Sluyter und Mitarbeiter, 2003; Thomas und Mitarbeiter, 2006). Möglicherweise ruft die Schädigung der Stria vascularis sogar einen sekundären Verlust der äußeren Haarzellen hervor (Ocho und Mitarbeiter, 2000; Miyashita und Mitarbeiter, 2000).

### **Risikofaktoren für die Cisplatin-induzierte Ototoxizität**

Zu den klinischen Symptomen einer ototoxischen Schädigung zählen ein subjektiver Hörverlust und Ohrschmerzen. Zudem zeigt sich gehäuft ein gleichzeitig bestehender Tinnitus (Reddel und Mitarbeiter, 1982; Stavroulaki und Mitarbeiter, 2001; Kaltenbach und Mitarbeiter, 2002). Dille und Mitarbeiter (2010) untersuchten den Einfluss von Cisplatin, Carboplatin und ototoxischen Antibiotika auf die Entwicklung eines Tinnitus. Ihre Ergebnisse zeigten, dass nach der Behandlung mit Cisplatin bei 38,8% der Patienten ein Tinnitus auftrat (Carboplatin: 26,3% der Patienten, ototoxische Antibiotika: 19,4% der Patienten).

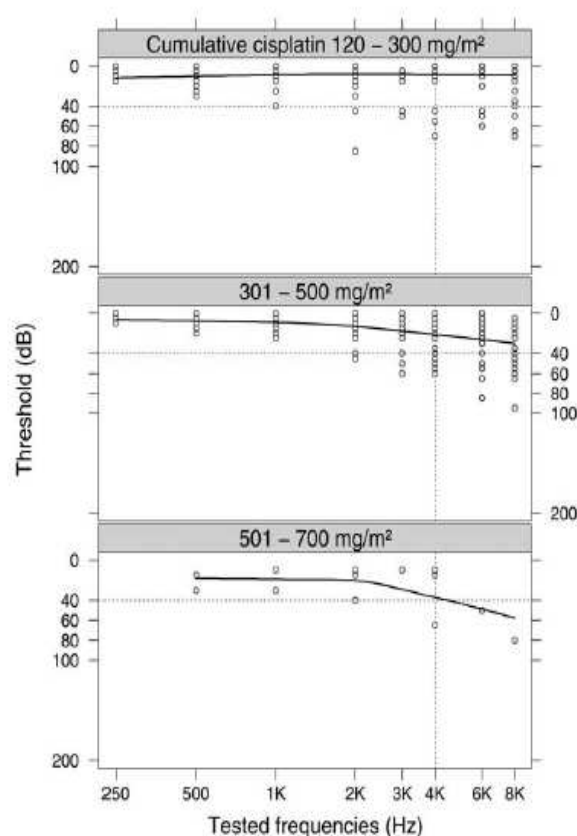
Aus zahlreichen Studien geht hervor, dass der Hörverlust nach einer Chemotherapie variable Ausprägungen zeigen kann. Diese sind von verschiedenen Einflussfaktoren

abhängig sind (Ross und Mitarbeiter, 2009; Rybak und Mitarbeiter, 2005). Als Einflussfaktoren diskutiert werden zum Beispiel Alter des Patienten, kumulativen Gesamtdosis, Art des Tumors, zusätzliche Strahlentherapie, Art der Applikation, Therapieregime und vorangegangene Lärmexposition (Bokemeyer und Mitarbeiter, 1998; Gurney und Mitarbeiter, 2012). Außerdem wird eine Assoziation mit der Ethnizität, dem Ernährungszustand, einem niedrigem Serumalbumin und einer Anämie vermutet (Lautermann und Schacht, 1995, Rybak und Ramkumar, 2007). Um die Zusammenhänge und das Ausmaß der Ototoxizität darstellen zu können ist es von Bedeutung, den Einfluss der einzelnen Faktoren zu beleuchten.

Li und Mitarbeiter (2004) beschreiben in ihrer Arbeit, dass das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung und die Höhe der kumulativen Gesamtdosis zu den maßgeblichen Einflussfaktoren zählen. Ihre Arbeit beruht auf den Daten der Reintonaudiometrie (1 kHz bis 8 kHz) von 153 Kindern (Alter zwischen 6 Monaten bis 18 Jahre). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass für Kinder jünger als 5 Jahre ein wesentlich höheres Risiko besteht von einer Ototoxizität betroffen zu sein als für Kinder älter als 15 Jahre. Die Inzidenz bei Kindern und Erwachsenen unterscheidet sich erheblich. Während bei Kindern nahezu 84% bis 100% von Ototoxizität betroffen sind, zeigen nur 25% bis 86% der Erwachsenen ototoxische Symptome nach Behandlung mit Cisplatin (Pasic und Dobie, 1991; Coradini und Mitarbeiter, 2007). Bereits 1983 beschrieb McHaney als Erster die durch Cisplatin induzierte Ototoxizität bei Kindern. Seitdem haben viele Studien bestätigt, dass der Schweregrad des Hörverlustes umgekehrt proportional zum absteigenden Alter der Patienten ist (Brock und Mitarbeiter, 1991; Hartmann und Lipp, 2003; Skinner und Mitarbeiter, 1990, Li und Mitarbeiter, 2004).

Weitgehende Einigkeit besteht in der Literatur hinsichtlich der Korrelation der Cisplatin-Ototoxizität mit der kumulativen Gesamtdosis. Li und Mitarbeiter (2004) verglichen in ihrer Studie drei Patientengruppen, die jeweils mit unterschiedlich hohen kumulativen Cisplatin-Dosen behandelt wurden (s. Abb. 9). Von 29 Kindern, die eine niedrige bis moderate Cisplatin-Dosis von 120-300 mg/m<sup>2</sup> erhielten, entwickelten 7 (12%) einen Hörverlust. Nach der Applikation von hohen kumulativen Dosen von 501-700 mg/m<sup>2</sup> verdreifachte sich das Auftreten eines ototoxischen Hörverlustes. Li und Mitarbeiter (2004) konnten mit ihren Ergebnissen verdeutlichen,

dass hohe kumulative Dosen mit einem häufiger auftretenden Hörverlust assoziiert sind. Dies steht im Einklang mit den Erkenntnissen von Bokemeyer und Mitarbeiter (1998). Eine dauerhafte Ototoxizität zeigten 20% seiner Probanden, die zuvor eine Standard-Dosis Cisplatin erhalten hatten. Nach Applikation von kumulativen Dosen  $> 400 \text{ mg/m}^2$  präsentierten bereits mehr als 50% der Patienten eine Ototoxizität. Im Rahmen einer Studie zur Dosisabhängigkeit der Cisplatin-Ototoxizität konnten Schmücker und Mitarbeiter (2009) zeigen, dass die Gesamtdosis bis zur Erstmanifestation einer Hörstörung im Bereich von  $70\text{-}480 \text{ mg/m}^2$  variierte. Der große individuelle Spielraum lässt vermuten, dass neben der Gesamtdosis noch weitere patientenbezogene Faktoren eine ausschlaggebende Rolle spielen.



**Abbildung 9:** Audiometrie-Ergebnisse von drei Patientengruppen in Abhängigkeit von der kumulativen Cisplatin-Dosen (entnommen aus Li und Mitarbeiter 2004).

Im Bezug auf die Art des Tumors variieren die Angaben der einzelnen Autoren erheblich. Die Untersuchung von Knight und Mitarbeitern (2005) beleuchtet, dass

gerade Kinder mit Osteosarkomen, Medulloblastomen und Neuroblastomen besonders schwerwiegend von den ototoxischen Effekten betroffen sind. Im Gegensatz dazu zeigten die Ergebnisse anderer Studien, dass vielmehr die unterschiedliche Höhe der Cisplatin-Dosis (bei variierenden Therapieschemata in Abhängigkeit zur jeweiligen Tumorart) ausschlaggebend ist (Hartmann und Mitarbeiter, 1995; Haddjilarski und Mitarbeiter, 1989).

Ein sicherer Faktor für eine erhöhte Inzidenz von therapiebedingten Hörschäden ist eine vorangegangene Strahlentherapie (Knight und Mitarbeiter, 2005; Huang und Mitarbeiter, 2002; Miettinen und Mitarbeiter, 1997; Park, 1996). Differenzierte Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Strahlentherapie und Cisplatin-Therapie konnten Miettinen und Mitarbeiter (1997) präsentieren. Ihre Studienpopulation, welche Kinder mit intrakraniell Tumor betrachtet, wurde in drei verschiedene Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt eine Operation mit postoperativer Radio- und Chemotherapie. Die zweite Gruppe wurde mit einer Operation und anschließender Radiotherapie behandelt, während die dritte Gruppe ausschließlich mit Cisplatin chemotherapiert wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die erste Gruppe deutlich stärkere Hörverluste in den mittleren und hohen Frequenzen erlitt als die Kinder in den Gruppen zwei und drei. Das steht im Konsens mit den Beobachtungen fast aller Studien und untermauert den Verdacht eines synergistischen Effekts bei gleichzeitiger Chemo- und Strahlentherapie.

Zudem wird vermutet, dass durch die gleichzeitige Gabe anderer ototoxischer Medikamente ebenfalls ein Synergismus besteht, der zu einer Verstärkung der Ototoxizität führt (Stark und Mitarbeiter, 1999, Schacht und Mitarbeiter, 2012). Furosemid und Aminoglykosidantibiotika werden häufig im Rahmen einer intensiven Supportivtherapie bei Chemotherapiepatienten eingesetzt. Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Cisplatin und Aminoglykosidantibiotika konnte in einer Studie gezeigt werden (Riggs und Mitarbeiter, 1996).

Als ein weiterer Faktor, der Einfluss auf das Ausmaß einer Cisplatin-induzierten Ototoxizität hat, wird eine Lärmbelastung betrachtet. Die Annahme geht soweit, dass von einer Potenzierung der Ototoxizität durch Lärm gesprochen wird. Steyger und Mitarbeiter (2010) trafen in einer neueren Studie die Aussage, dass bereits ein

moderater Lärm-Pegel ( $> 80$  dB/ SPL) zu einer Verstärkung der Ototoxizität führt und ein größeres Ausmaß der permanenten Hörschwellen-Änderung zur Folge hat.

Darüber hinaus wird Art und Dauer der Applikation von Cisplatin als ein weiterer Einflussfaktor diskutiert. Der Vergleich zwischen Bolus- und intravenöser Gabe machte deutlich, dass ein Hörverlust nach einer Bolus-Gabe deutlich häufiger auftrat (Kopelman und Mitarbeiter, 1988). Ein weitaus selteneres Auftreten eines ototoxischen Hörverlustes konnte durch eine intravenöse Gabe über einen ausgedehnten Zeitraum (Verabreichung über die Dauer von 5 Tage) erreicht werden (Vermorken und Mitarbeiter, 1982; Li und Mitarbeiter, 2004; Reddel und Mitarbeiter, 1982). Dickey und Mitarbeiter (2005) beschreiben, dass eine einmalige Applikation einer niedrigen Dosis Cisplatin in die Arteria carotis innerhalb kürzester Zeit ototoxisch ist. Ursächlich hierfür könnte der First-pass Effekt sein, da die Arteria carotis die Vertebralgefäße perfundiert und diese wiederum die Blutgefäße der Cochlea versorgen.

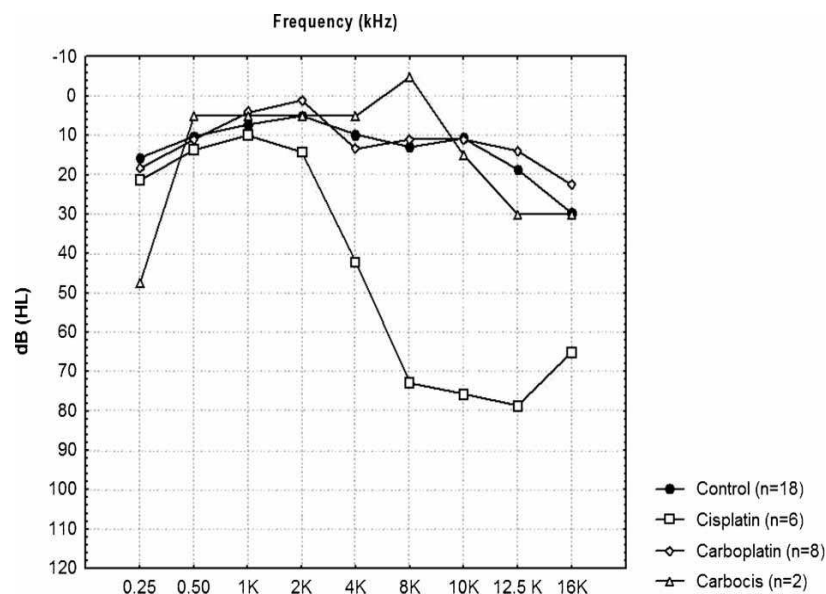
Eine Ototoxizität durch Cisplatin tritt in den meisten Fällen innerhalb der ersten 72 Stunden bis einige Tage nach Applikation auf. Eine verzögerte Ototoxizität kann jedoch insbesondere bei Kindern auftreten (Bührer und Mitarbeiter, 1990; Al-Khatib und Mitarbeiter 2010). Pädiatrische Patienten, die mit Cisplatin-Dosen von  $400 \text{ mg/m}^2$  behandelt wurden, zeigten vielfach erst lange nach der Behandlung eine Verschlechterung ihres Hörvermögens. Bertolini und Mitarbeiter (2004) konnten direkt nach Abschluss der Therapie bei 5% der Kinder einen Hörverlust feststellen. Folgemessungen 2 Jahre nach Therapieabschluss ergaben, dass nun 44% der Kinder von einem signifikanten Hörverlust betroffen waren. Die gemittelte Zeitspanne für die Feststellung eines signifikanten Hörverlustes betrug bei Kindern 136 Tage. Des Weiteren konnte im Rahmen von Anschlussuntersuchungen 6 bis 44 Monate nach Beendigung der Therapie eine weitere Progression des Hörverlusts von 10-15 dB/HL beobachtet werden (Knight und Mitarbeiter, 2005). Vergleichbare Resultate erbrachten die Verlaufsmessungen über einen Zeitraum von 6 Jahren nach der Chemotherapie (Al-Khatib und Mitarbeiter, 2010). Die Autoren konnten bei 33% ihrer Patienten einen fortschreitenden Hörverlust mit bis zu 50 dB/HL im Bereich der hohen Frequenzen (4 kHz bis 8 kHz) dokumentieren.

Ferner konnten Ethnizität abhängige Unterschiede festgestellt werden. Eiamprapai und Mitarbeiter (2012) demonstrierten mit ihren Ergebnissen, dass Japaner wesentlich empfindlicher für eine Cisplatin-Ototoxizität sind als Europäer. Knight und Mitarbeiter (2005) erzielten vergleichbare Resultate. Die Autoren beschreiben, dass die mittlere Zeit für das Auftreten eines Hörverlustes nach Cisplatin-Therapie bei Asiaten 86 Tage beträgt, während die mittlere Zeit bei nicht-asiatischen Patienten bei 139 Tagen liegt. Als Ursache kommt in diesem Fall möglicherweise ein genetischer Unterschied zwischen Asiaten und Europäern in Betracht.

Die Ausprägung eines ototoxischen Hörverlustes kann selbst bei Patienten, die eine identische Dosis Cisplatin erhalten haben interindividuell verschieden ausfallen (Schmücker und Mitarbeiter, 2009). Diese Beobachtung brachten Ross und Mitarbeiter (2009) zu der Annahme, dass genetische Faktoren für die Ausprägung der Toxizität verantwortlich sein könnten. Sie untersuchten mögliche Polymorphismen von Genen, die für metabolisierende Enzyme codieren. Zu den untersuchten Enzymen zählte die Glutathion-S-Transferase sowie das Lipoprotein Megalin. Beide haben hohe Relevanz für das antioxidative System zur Metabolisierung von Cisplatin einen hohen Stellenwert besitzen. Die Ergebnisse zeigten, dass die genetischen Varianten der Glutathion-S-Transferase und des Megalins durchaus mit dem Cisplatin-induziertem Hörverlust assoziiert sind. Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit den Betrachtungen von Mukherjea und Rybak (2012), die diesen Zusammenhang in neueren Studien ebenfalls betrachteten. Die Autoren bestätigen, dass ein genetischer Polymorphismus der Glutathion-S-Transferase verantwortlich ist für die gehäufte Anfälligkeit für Tumoren und die Nebenwirkungen von chemotherapeutischen Medikamenten wie Cisplatin. Ebenso wird der Einfluss von Genen diskutiert, die für Enzyme mit der Eigenschaft zur DNA-Reparatur und zum Medikamententransport codieren (Brock und Mitarbeiter, 2012). Weitgehende Einigkeit besteht in der Literatur hinsichtlich der fehlenden Korrelation von Ototoxizität und dem Geschlecht des Patienten (Li und Mitarbeiter, 2004).



Carboplatin ist im Vergleich zu seinem Strukturanalogum Cisplatin weitaus weniger nephro- und ototoxisch (Quadduomi und Mitarbeiter, 2012). Dhooge und Mitarbeiter (2006) untersuchten die ototoxischen Auswirkungen von Carboplatin an pädiatrischen Patienten und verglichen dabei 4 Gruppen: die erste Gruppe bildet eine Kontrollgruppe ohne ototoxische Medikation, die zweite Gruppe erhielt ausschließlich eine Cisplatintherapie, die dritte Gruppe wurde nur mit Carboplatin behandelt, während die vierte Gruppe eine Kombinationstherapie mit Cis- und Carboplatin bekam (siehe Abb. 10). Die Hörtestung erfolgte mittels Hochtonaudiometrie (0,25 kHz bis 16 kHz) und der Messung von DPOAE's (0,8 kHz bis 8 kHz).



**Abbildung 10:** Hörschwellen der Hochtonaudiometrie für die Kontrollgruppe (ausgefüllter Kreis), für Patienten mit einer Cisplatin-Therapie (leeres Quadrat), mit einer Carboplatin-Therapie (leerer Kreis) und für Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Cisplatin und Carboplatin (Carbocis; leeres Dreieck) (entnommen aus Dhooge und Mitarbeiter, 2006).

Die Ergebnisse präsentieren einen signifikanten Hörverlust der Patientengruppe, die ausschließlich mit Cisplatin behandelt wurde (verglichen zu den anderen Gruppen). Die Patienten mit einer Carboplatintherapie zeigten keinen signifikanten Hörverlust verglichen mit der Kontrollgruppe. Ebenso weisen die Resultate der Patienten mit einer Kombinationstherapie keinen Hörverlust auf. Dazu merkten die Autoren an, dass die Patienten mit der Kombinationstherapie insgesamt niedrigere Dosen

Cisplatin erhielten als die Gruppe mit einer reinen Cisplatintherapie. Die Ergebnisse untermauern den Verdacht, dass Cisplatin in alleiniger Applikation in höchsten Dosen zu schweren ototoxischen Schäden führt, während die Ototoxizität nach Carboplatin-Gabe geringer ausfällt.

Carboplatin wird eine ototoxische Wirkung zugewiesen, wenn die Anwendung in myeloablativen Dosen zur Knochenmarkstransplantation erfolgt, oder wenn die Gabe mit der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke einhergeht (Doolittle und Mitarbeiter, 2001).

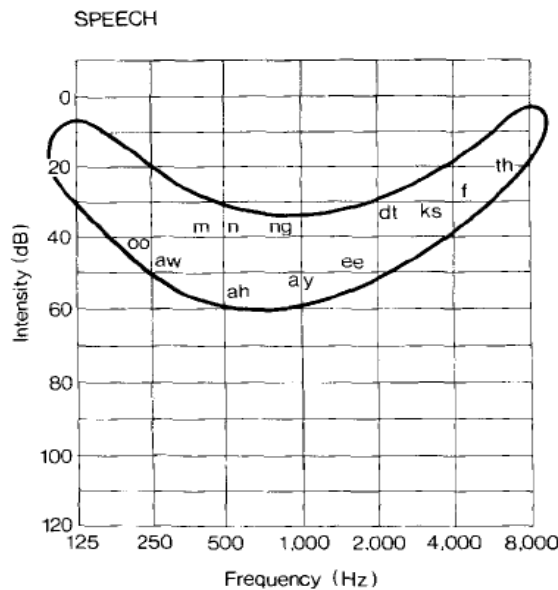
Die Anzahl der Faktoren, die Einfluss auf die Entstehung einer Ototoxizität haben, ist groß und wird zunehmend besser untersucht und verstanden. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Faktoren wie die kumulative Gesamtdosis und das Alter des Patienten bisher am besten untersucht wurden und vornehmlich entscheidend für das Entstehen einer Ototoxizität sind.

### **Folgen der Cisplatin-induzierten Ototoxizität**

Mit einer Schädigung der äußeren Haarzellen durch ototoxische Medikamente geht der sehr empfindliche aktive Verstärkungsprozess der Basilarmembran verloren (Lehnhardt und Laszing, 2001). Die nicht lineare Schallverarbeitung der Basilarmembran kann nicht mehr stattfinden. Die Wanderwelle kann niedrige und mittlere Schallpegel nicht mehr maximal tonfrequenzspezifisch auslenken. Dadurch ist die Sensitivität und Trennschärfe des Hörvermögens in erheblichem Maße eingeschränkt. Bereits eine geringe Funktionseinschränkung der äußeren Haarzellen führt zu einer deutlichen Abnahme der Trennschärfe und Sensitivität, welche insbesondere das Sprachverständnis im Störgeräusch beeinträchtigen (Zenner, 2000; Janssen, 2000, Gurney und Mitarbeiter 2007). Leise Töne werden nur sehr schwer gehört, laute Töne hingegen schnell als zu laut empfunden. Leise Geräusche können nicht mehr verstärkt werden, so dass erst ein „überschwelliger Schallpegel“  $> 40 \text{ dB/HL}$ , die inneren Haarzellen depolarisieren kann (Lehnhardt und Laszing, 2001).

Eine Hochtonschwerhörigkeit wird von vielen Patienten zunächst nicht wahrgenommen und wird häufig erst beim Fortschreiten des Hörverlustes auf die Frequenzen des Hauptsprachbereichs festgestellt (Gurney und Mitarbeiter, 2007). Von den Patienten wird die Sprache zuerst als undeutlich und dumpf klingend empfunden. Aus dem Verlust der hohen Frequenzen resultieren außerdem Ton-Verzerrungen. Diese führen vor allem in akustisch schwierigen Alltagssituationen mit vielen Hintergrundgeräuschen zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Sprachverstehens (Stelmachowicz und Mitarbeiter, 2004).

Bei vielen Kindern, die aufgrund einer pädiatrischen Tumorerkrankung mit ototoxischen Medikamenten behandelt werden, ist die Sprachentwicklung noch nicht abgeschlossen (Brock und Mitarbeiter, 2012). Aus diesem Grund sind die Auswirkungen des hochfrequenten Hörverlustes besonders wichtig und werden häufig unterschätzt (Gurney und Mitarbeiter, 2007). Für das Erlernen und Verstehen der Sprache besitzen die hohen Frequenzen einen besonderen Stellenwert. Den hochfrequenten Sprach-Phonemen (kleinste bedeutungsunterscheidende sprachliche Einheit) kommt zwar die geringste akustische Kraft zu, jedoch leisten sie den größten Beitrag zum Sprachverständnis. Der Hörverlust der hohen Frequenzen hat zur Folge, dass Konsonanten wie s, f, t, k, p, h und g (Abb. 11) nicht mehr eindeutig verstanden werden und häufig verwechselt werden (Brock und Mitarbeiter, 1991). Darüber hinaus sind sie wichtig für die Wahrnehmung von Reibelauten. Diese machen ungefähr 50% der Konsonantenlaute aus (Knight und Mitarbeiter, 2005). Das Phonem 's' ist der dritthäufigste verwendete Konsonant (Stelmachowicz und Mitarbeiter, 2004). Die Laute s, t und z sind außerdem linguistische Kennzeichen, die verwendet werden um auf die Zeitform, die Mehrzahl, den Besitz oder das Geschlecht hinzuweisen. Ohne die hochfrequente Sprachinformation über 4 kHz sind Kinder nicht in der Lage, Pluralformen zu hören. Das trifft vor allem für Frauen- und Kinderstimmen zu (Stelmachowicz und Mitarbeiter, 2004).



**Abbildung 11:** Sprachfrequenzen der Konsonanten in einem Audiogramm aufgetragen (entnommen aus Brock und Mitarbeiter, 1991).

Bei Jugendlichen und Erwachsenen wird durch den hochfrequenten Hörverlust das Sprachverstehen nicht wesentlich beeinflusst. Erst ab Frequenzen unter 3kHz bis 4 kHz wird eine Verschlechterung beobachtet (French und Steinberg, 1947). Jene Altersgruppe hat die Phase des Spracherwerbs bereits abgeschlossen und ist somit in der Lage, den Hörverlust der hohen Frequenzen zu kompensieren. Bei jungen Kindern, die sich noch im Prozess des Spracherwerbs und des Sprachverstehens befinden, können aus den hochfrequenten Hörschäden gravierende Sprachentwicklungsstörungen resultieren. Bess und Mitarbeiter (1998) evaluierten die schulische Leistung und die sozial-emotionale Fähigkeit von 1218 Kindern mit einem minimalen sensorineuronalen Hörverlust. 37% der Kinder mit einem Hörverlust mussten mindestens einmal eine Klasse wiederholen, während nur 3% der normal-hörenden Kinder von einer Klassenwiederholung betroffen waren. Außerdem zeigten sie gegenüber der normalhörenden Vergleichsgruppe häufiger Störungen in sozial-emotionalen Bereichen wie Benehmen, Energie, Stress, Selbstwertgefühl und sozialem Halt.

## 1.6 Vincaalkaloide

Vincristin wird in diesem Abschnitt stellvertretend als Zytostatikum aus der Gruppe der Vincaalkaloide betrachtet. Neben Vincristin zählen noch Vindesin und Vinblastin zu den Vincaalkaloiden. Sie werden überwiegend in Ergänzung oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika verabreicht. Eine alleinige Anwendung ist unüblich. Die Kombinationstherapie ist abhängig von der Tumorentität. Im Rahmen der Leukämie-Therapie hat sich die Kombination von Vincristin mit Dexamethason und Daunorubicin etabliert. Weitere ergänzende Medikamente sind wiederum von dem jeweiligen Therapieschema abhängig (Lüllmann und Mitarbeiter, 2010).

Seine zytostatische Wirkung beruht auf der Mitosehemmung. Vincaalkaloide binden an das Protein Tubulin und hemmen so die Ausbildung von Mikrotubuli. In der M-Phase der Zellteilung sorgen die Mikrotubuli dafür, dass die jeweiligen Chromosomenpaare der neu entstandenen Zellen auseinander gezogen werden. Über diesen Mechanismus verhindern Vincaalkaloide die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen bei der Zellteilung und führen somit zur Apoptose der Zelle (Jordan und Mitarbeiter, 1985). Dadurch beeinflussen sie insbesondere die sich schnell teilenden Zellen in Tumoren. Vincristin ist ein sehr wichtiges Medikament in der Therapie von Wilms-Tumoren und niedrig malignen Gliomen. Außerdem wird Vincristin vornehmlich in der Therapie von Leukämien eingesetzt. Zu den weiteren Anwendungsgebieten gehört die Behandlung von M.Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphomen.

Zu den dosislimitierenden Nebenwirkungen einer Vincristin-Therapie zählen vor allem die neurotoxischen Auswirkungen wie eine peripheren Polyneuropathie (Kaplan und Wiernik, 1982; McCarthy und Mitarbeiter, 1992, Riga und Mitarbeiter, 2006). Außerdem ist die Therapie häufig mit Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem, z.B. mit dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), assoziiert. Darüber hinaus ist eine Senkung der Krampfschwelle bei Patienten mit bekannter Epilepsie beschrieben worden (Lüllmann und Mitarbeiter, 2010). Eine ototoxische Wirkung mit der Entwicklung eines Hörverlustes gehört nicht zum bekannten Nebenwirkungsprofil einer Vincristin-Therapie (Kaplan und Wiernik, 1982;

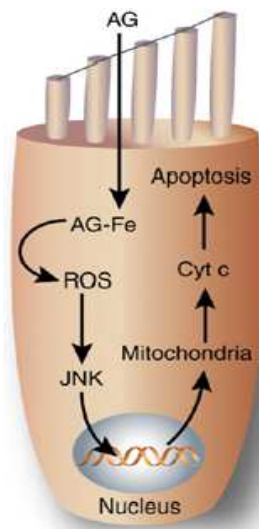
McCarthy und Mitarbeiter, 1992, Riga und Mitarbeiter, 2006). Jedoch wird in vereinzelt Falldarstellungen von einem bilateralen, sensorineuralen Hörverlust berichtet, der im Rahmen einer hochdosierten Vincristin Therapie (2-2,5 mg/m<sup>2</sup>) auftrat (Lugassy und Mitarbeiter, 1996, Moss et al., 1999). Riga und Mitarbeiter (2006) konnten bei jungen Patienten, die im Rahmen einer Leukämie-Erkrankung mit Vincristin behandelt wurden, jedoch keine ototoxische Wirkung nachweisen.

## **1.7 Aminoglykoside**

Die antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden fand 1940 Einzug in die Kliniken. Durch Waksman (1944) wurde zu dieser Zeit Streptomycin als effektives Medikament gegen Infektionskrankheiten (z.B. Tuberkulose) eingeführt. Weiterhin finden Aminoglykoside im aktuellen Klinikbetrieb regelmäßige Anwendung. Sie werden vor allem bei schweren Infektionen eingesetzt z.B. bei Hirnhautentzündungen, Endokarditis und sehr häufig bei Lungeninfektionen von Mukoviszidose-Patienten (Wagner und Ernst, 2007; Mutschler und Mitarbeiter, 2008). Bereits 1944 manifestierten sich nach kurzer Zeit die ersten Nebenwirkungen: Ototoxizität und Nephrotoxizität (Warchol und Mitarbeiter, 2010). Im Laufe jahrelanger Forschung wurde erkannt, dass die einzelnen Aminoglykosidantibiotika verschiedene Auswirkungen auf das Innenohr und das Gleichgewichtsorgan besitzen (Schacht und Mitarbeiter, 2012). Eine Schädigung des cochleären Systems wurde überwiegend bei der Verwendung von Amikacin, Kanamycin und Neomycin beobachtet. Streptomycin und Gentamycin sind überwiegend mit einer vestibulären Schädigung assoziiert. Tobramycin hingegen schädigt im gleichen Maße das cochleäre und vestibuläre System (Rybak und Ramkumar, 2007).

Es existieren verschiedene Modelle zur Wirkungsweise der Aminoglykoside an den Sinnesepithelien im Innenohr. Das Modell nach Rybak und Whithworth (2005) hat sich in der aktuellen Literatur etabliert. Sie konnten belegen, dass von dem Schaden vornehmlich die äußeren Haarzellen der Cochlea betroffen sind. Diese Erkenntnis stimmt mit anderen Studien überein (Hawkins, 1976; Federspil, 1979; Dulon und

Mitarbeiter, 1989). Die irreversiblen Veränderungen an den Sinneszellen werden von freien Radikalen hervorgerufen, die von Komplexen, die Aminoglykoside mit Eisen eingehen können, produziert werden (Rybak und Whithworth, 2005) (siehe Abb. 12). Für diese irreversiblen Veränderungen sind besonders die äußeren Haarzellen anfällig (Hotz und Mitarbeiter, 1994; Schacht und Mitarbeiter, 2012).

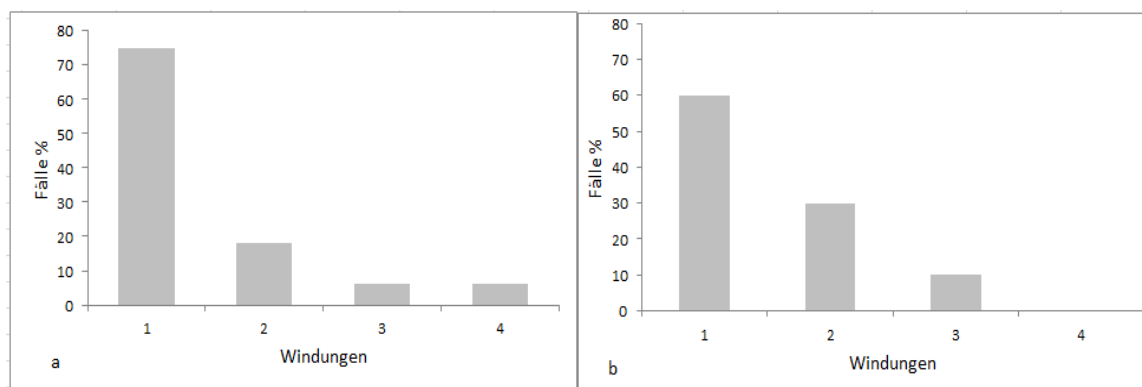


**Abbildung 12:** Mechanismus des durch Aminoglykoside induzierten Zelltods. Aminoglykoside gelangen über mechanisch-elektrische Kanäle am apikalen Pol in die äußeren Haarzellen. Über einen Komplex aus Aminoglykosiden und Eisen (AG-Fe) wird die Bildung von freien Radikalen (ROS) begünstigt. Die aktivierte c-Jun N-terminale Kinase (JNK) wiederum bewirkt im Zellkern die Aktivierung von Faktoren, die anschließend in den Mitochondrien über das Cytochrom C den Zelltod einleiten (entnommen aus Rybak und Ramkumar, 2007).

Eine Akkumulation von Aminoglykosiden im Inneren der äußeren Haarzellen konnte nicht nachgewiesen werden. Henley und Schacht (1988) konnten zeigen, dass die Aminoglykosid Konzentration im Innenohr nicht die Konzentrationen im Plasma überschritt. Dennoch wurde ein Persistieren der Aminoglykoside in den äußeren Haarzellen auch sechs Monate nach Verabreichung noch nachgewiesen (Dulon und Mitarbeiter, 1993). Diese Eigenschaft könnte die starke Anfälligkeit für ototoxische Schäden bei Patienten erklären, die bereits mehrfach mit Aminoglykosiden behandelt wurden (Rybak und Ramkumar, 2007).

Federspil führte 1979 pharmakokinetische und histologische Untersuchungen an etwa 750 Meerschweinchen durch, die zuvor mit Gentamycin behandelt wurden. Seine Ergebnisse lassen erkennen, dass sowohl die inneren als auch die äußeren Haarzellen durch das Antibiotikum geschädigt werden. Dabei überwog die Zerstörung der äußeren Haarzellen. Ferner betrachtete er die Zerstörung der jeweiligen Haarzellen in Abhängigkeit zu den Windungen der Cochlea. In 75% der Fälle war eine Schädigung der äußeren Haarzellen und in 60% der Fälle eine

Schädigung der inneren Haarzellen (basal in der ersten Windung der Cochlea) zu beobachten (siehe Abb. 13). Zudem wurde ein Progress der Schädigung von den Zellen der Basis (der Bereich hoher Frequenzen) bis zur Spitze der Cochlea (Bereich tiefer Frequenzen) festgestellt (Chen und Mitarbeiter, 2007). Der Verlust der äußeren Haarzellen im basalen Teil der Cochlea verursacht das typische Bild der Hochtonschwerhörigkeit (Federspil, 1979, Rybak and Ramkumar, 2007; Schacht und Mitarbeiter, 2012).



**Abbildung 13:** Verteilung der maximalen Schäden der äußeren Haarzellen (a) bzw. der inneren Haarzellen (b) (modifiziert nach Federspil „Antibiotika Schäden des Ohres“ 1979, Seite 73).

Während in Tierversuchen eine sichere Reversibilität dieses Effekts von Brummet und Mitarbeiter (1982) beschrieben wurde, resultiert die beim Menschen durch Aminoglykoside induzierte Ototoxizität in einem permanenten Hörverlust (Tucci und Mitarbeiter, 1990; Hotz und Mitarbeiter, 1994). Der Schweregrad des Hörverlustes durch Aminoglykoside wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst (Schacht und Mitarbeiter, 2012). Hohe Dosen, intravenöse Applikation und langzeitige Einnahme von Aminoglykosiden erhöhen das Risiko ototoxischer Komplikationen ebenso wie eine Niereninsuffizienz, hohes Alter, Dehydratation und Fieber. Durch eine Reduktion auf eine einzelne Tagesdosis wird die Nephrotoxizität vermindert, hingegen hat sie auf den Haarzellverlust im Innenohr keinen Einfluss (Wagner und Ernst, 2007). Darüber hinaus wird postuliert, dass die gleichzeitige Gabe von



Aminoglykosiden und Cisplatin zu einer Potenzierung der Ototoxizität führt (Stark und Mitarbeiter, 1999).

## **1.8 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Eignung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) im Hochtonbereich zur Früherkennung von Hörstörungen bei Kindern und jungen Erwachsenen während einer Chemotherapie zu überprüfen. Dies umfasste die Evaluierung eines neuen Verfahrens zur Beurteilung der DPOAE's im Hochtonbereich bis 18 kHz wie sie in herkömmlichen DPOAE-Messplätzen bisher nicht realisiert wurde. Folgende Schwerpunkte standen im Vordergrund der Untersuchungen:

- Vergleich der DPOAE-Messungen bis 18 kHz vor Therapiebeginn mit den Messungen nach jedem erfolgten Chemotherapiezyklus
- Bewertung der DPOAE-Ergebnisse in Abhängigkeit von den jeweiligen Therapeutika: Cisplatin, Vincristin und Aminoglykoside
- Untersuchung einer Übereinstimmung der DPOAE-Ergebnisse mit denen der Hochtonaudiometrie bis 16 kHz
- Analyse von Patienten mit abweichenden Befunden anhand eines patientenbezogenen Erhebungsbogens

Die Studie gibt somit Aufschluss über die Vorteile und Grenzen des neuen Verfahrens zum Monitoring der äußeren Haarzellfunktion mittels hochtonausgelöster DPOAE's bis 18 kHz bei Kindern während einer Chemotherapie.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektive**

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 77 Patienten (42 männliche und 35 weibliche Patienten) durchgeführt. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich um Kinder und Jugendliche, die sich zum Zeitpunkt der Messung in der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums Homburg in stationärer Behandlung befanden. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen einer durch die Kinderonkologie der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführten Studie unter der Leitung von Herrn Prof. Graf. Der Antrag auf Durchführung wurde zuvor von der Ethikkommission des Saarlandes positiv beschieden. Die Kennnummer des Ethikvotums (vom 21.März 2011) der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes lautet 40/11.

In Rücksprache mit den Fachärzten der Kinderheilkunde wurden die jungen Patienten zu den audiologischen Untersuchungen in die Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde einbestellt. Die erste audiologische Messung wurde vor Therapiebeginn ausgeführt, allerdings konnte sie nicht für jedes Kind realisiert werden. Nach jedem Chemotherapiezyklus war eine möglichst zeitnahe audiologische Kontrolle vorgesehen. Die Messung vor Beginn der Therapie wird in dieser Arbeit als Messzeitpunkt 0 definiert und gewährleistet den Vergleich der Ergebnisse vor und nach der Therapie. Die Messungen nach jedem einzelnen Chemotherapiezyklus werden fortlaufend nummeriert. Demzufolge wird in dieser Arbeit die Untersuchung nach dem ersten Chemotherapiezyklus als Messzeitpunkt 1 bezeichnet. Die Messung nach dem zweiten Therapiezyklus entspricht dem Messzeitpunkt 2, nach dem dritten Chemotherapiezyklus dem Messzeitpunkt 3 usw.. Die Patienten wurden hinsichtlich der medikamentösen Therapie drei Gruppen zugeteilt: Patienten mit einer Cisplatin-Therapie, Patienten mit einer Vincristin-Therapie und Patienten, die zusätzlich zur Vincristin-Therapie mit Amnioglykosiden

behandelt wurden. Die entsprechende Zuordnung zur Patientengruppe wurde anhand eines Erhebungsbogens, der für jeden Patienten ausgefüllt wurde, vorgenommen (Kap. 2.3). Mithilfe des Erhebungsbogens wurden Angaben zum jeweiligen Chemotherapeutikum und gegebenenfalls einer Therapie mit Aminoglykosiden erhoben. Detaillierte Angaben zur kumulativen Gesamtdosis der Chemotherapeutika wurden mit diesem Erhebungsbogen jedoch nicht erhoben. Er diente lediglich der Einteilung in die Behandlungsgruppe. Für Patienten mit abweichenden Untersuchungsbefunden wurde mithilfe des Erhebungsbogens weiterführende Informationen wie etwa die Gesamtdosis erhoben.

Im Rahmen der Studiendurchführung konnte nicht für jedes Kind vor Therapiebeginn oder nach jedem Chemotherapiezyklus eine Messung durchgeführt werden. Die jungen Patienten hatten häufig mit den Nebenwirkungen der Chemotherapie und ihrer Grunderkrankung zu kämpfen. Bei Vorliegen eines instabilen Gesundheitszustandes wurde auf die jeweilige Messung verzichtet. Beispielsweise konnten in dieser Studie für ein Kind mit einem sehr stabilen Gesundheitszustand insgesamt fünf Messungen nach jeweils fünf Chemotherapiezyklen erhoben werden. Andere Kinder mit einem instabilen Allgemeinzustand nahmen lediglich an den Untersuchungen nach dem ersten oder zweiten Zyklus teil. Drei Kinder verstarben im Verlauf der Behandlung. Hierdurch verringerte sich die Gruppengröße der jeweiligen Patientengruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten (s. Tab 1).

Da zu den Messzeitpunkten nach dem dritten, vierten und fünften Zyklus nur eine geringe Anzahl an Patienten untersucht werden konnte, wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen. Insgesamt wurden 77 Patienten untersucht. Dabei gilt es zu beachten, dass bei den Untersuchungen sowohl das rechte als auch das linke Ohr der Patienten gemessen wurde. Demzufolge wurden in der Auswertung für 77 Patienten jeweils die doppelte Anzahl von Ergebnissen für beide Ohren ausgewertet.

**Tabelle 1:** Anzahl der Messungen zu den Messzeitpunkten vor Therapiebeginn, nach dem 1. Zyklus, nach dem 2. Zyklus und nach dem 3. Zyklus für die jeweilige Patientengruppe.

Mess-zeitpunkt	Patientengruppe			
	Cisplatin	Vincristin	Aminoglykoside und Vincristin	Gesamt
vor Therapiebeginn	17*	7	4	38
nach dem 1.Zyklus	22	13	6	41
nach dem 2.Zyklus	11	6	2	19
nach dem 3.Zyklus	4	5	1	10

\* Anzahl der Patienten für die eine Cisplatin-Therapie bereits feststand und Patienten, die voraussichtlich mit Cisplatin behandelt werden sollten.

### Patienten unter Cisplatin-Chemotherapie

In diese Gruppe wurden Patienten, die ausschließlich mit Cisplatin behandelt wurden, eingeschlossen. Die kumulative Gesamtdosis der einzelnen Patienten wurde nicht ermittelt. Die Messungen wurden jeweils nach dem ersten, zweiten und dritten Chemotherapiezyklus erhoben. Wie einleitend erwähnt, konnten nicht alle Patienten nach jedem Behandlungszyklus gemessen werden. Dementsprechend ergeben sich zu den einzelnen Messzeitpunkten verschiedenen Patientenanzahlen (s. Tab.1). Vor Beginn der Cisplatin-Therapie wurden 17 Patienten untersucht. Die Anzahl der Cisplatin-Patienten zum Messzeitpunkt vor Therapiebeginn besteht aus den Patienten, die zum einen definitiv mit Cisplatin behandelt wurden und zum anderen aus Patienten, deren Therapieentscheid zu dem Zeitpunkt noch nicht feststand (mit Tendenz zu einer Cisplatin-Therapie). Der Altersdurchschnitt der gesamten Gruppe beträgt 10,7 Jahre.

### Patienten unter Vincristin-Chemotherapie

In diese Gruppe wurden lediglich Patienten einbezogen, die ausschließlich eine Therapie mit Vincristin erhielten. Für die Patienten wurden ebenfalls die

Messergebnisse jeweils nach dem ersten, zweiten und dritten Chemotherapiezyklus erfasst. Das durchschnittliche Lebensalter dieser Gruppe liegt bei 13 Jahren.

### **Patienten unter Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie**

Die Patienten dieser Gruppen wurden im Verlauf der Vincristin-Therapie zusätzlich mit Aminoglykosiden behandelt. Nach der ersten Behandlung mit Vincristin und Aminoglykosiden wurde die Untersuchung bei sechs Patienten durchgeführt. Nach der zweiten und dritten Behandlung war die Patientenanzahl zu gering und wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Das durchschnittliche Lebensalter liegt bei 11 Jahren.

## 2.2 Methoden

Die Teilnehmer der oben genannten Gruppen wurden alle auf Grundlage gleicher Kriterien untersucht. Alle Patienten wurden zu jedem der Messzeitpunkte HNO-ärztlich und audiologisch voruntersucht. Zu den Voruntersuchungen gehörte eine otoskopische Inspektion, um Cerumen und Erkrankungen des äußeren Gehörgangs und Mittelohres auszuschließen. Mithilfe des Tympanogrammes (Auritec AT335) wurde der Druck im Mittelohr bestimmt, um eine eventuelle Belüftungsstörung auszuschließen. Zu den audiologischen Voruntersuchungen gehörte ebenso die Anfertigung eines Reintonaudiogramms. Mit dem Audiometer ST 30 der Firma Auritec und einem Standard-Audiometriekopfhörer wurde die Hörschwelle für reine Töne der folgenden Frequenzen ermittelt: 0,125; 0,25; 0,5; 0,75; 1, 1,5; 2, 3, 4, 6 und 8 kHz. Das Hörvermögens bei Kleinkindern wurde durch Verhaltens- und Spielaudiometrie geprüft. Als weitere Voruntersuchung wurden die klinischen TEOAE's und DPOAE's bestimmt, gemessen mit dem Echoport ILO292, Otodynamicy, Hatfield, UK. Gemessen wurden die Frequenzen  $f_2 = 1; 1,4; 2; 2,8$  und 4 kHz mit Schalldruckpegeln von  $L_1 = 65$  dB,  $L_2 = 55$  dB bei  $f_2/f_1 = 1,2$ . Über die genannten Voruntersuchungen hinaus war bei einigen Kindern eine weiterführende Hördiagnostik angesichts eines fortschreitenden Hörverlustes erforderlich. Dazu zählte die Durchführung des „Freiburger Sprachtests“.

Im Anschluss erfolgte die DPOAE-Messung bis 18 kHz. Hierfür wurden 36 Einzelmessungen an jedem Ohr, beginnend bei 0,511 kHz und steigend in 0,5 kHz Schritten bis 17,921 kHz, mit der neu entwickelten Analysemethode durchgeführt (Hecker und Mitarbeiter, 2011). Abschließend erfolgte die Bestimmung des Hörverlustes im Frequenzbereich von 1 kHz bis 16 kHz, ebenfalls gemessen mit einer eigens entwickelten Analysesoftware (Hecker und Mitarbeiter, 2011).

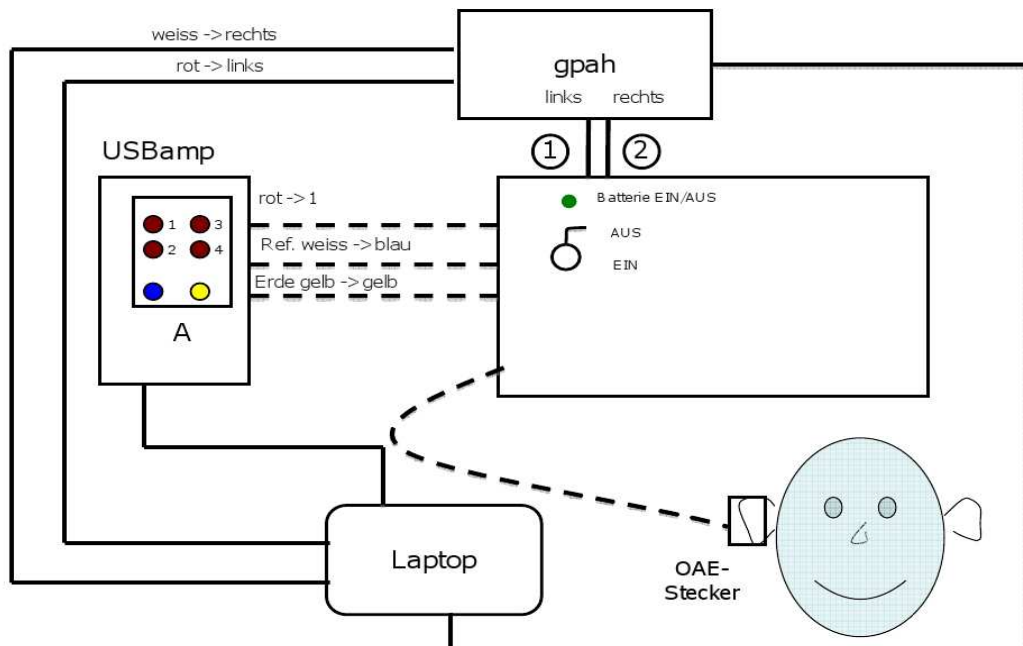
Wie bereits erwähnt bedient sich der Methodenteil dieser neuen Analysemethode. Die Software zur Steuerung des Messablaufs, der Signalerfassung und der Analyse der Messdaten wurde in der Abteilung für experimentelle Audiologie der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik des Saarlandes entwickelt.

In Ergänzung zu diesem Methodenteil wird bezüglich Kalibrierung und Datenverarbeitung auf die naturwissenschaftliche Dissertation von Herrn Dipl.-Ing. Dietmar Hecker (2014) und die dazugehörige Publikation Hecker und Mitarbeiter (2011) verwiesen.

### **2.2.1 DPOAE Messung bis 18 kHz**

In der vorliegenden Arbeit wurde für den Nachweis otoakustischer Emissionen im Hochtonbereich die genannte Analysesoftware zur Messung distorsionsproduzierender otoakustischer Emissionen (DPOAE) bis 18 kHz ausgewählt. Um für jeden Patienten gleiche Messbedingungen zu gewährleisten, wurden alle Messungen stets im selben schallisolierten Raum durchgeführt. Der Patient wurde neben den Messgeräten platziert, damit er keine Sicht auf den Computerbildschirm hatte. Somit sollte die optische Beeinflussung verringert werden. Der Patient wurde dazu angehalten, sich während der Messung möglichst wenig zu bewegen, um Störgeräusche zu minimieren. Seitens der Untersucher wurde stets großen Wert darauf gelegt, eine angenehme und entspannte Atmosphäre für die jungen, oft geschwächten Patienten zu schaffen. Die Messung wurde für jedes Ohr getrennt durchgeführt und dauerte jeweils 15 Minuten pro Ohr. Die Voraussetzung für eine aussagekräftige Messung war der perfekte Sitz der OAE-Sonde im Gehörgang. Mithilfe von Gummiadaptoren, welche die Sonde an jede Gehörgangsgröße anpassten, wurde eine DPOAE-Messsonde vom Typ ILO 292 der Firma Otodynamics eingesetzt. Über die Sonde erfolgte die Applizierung der Primärtöne, zudem enthielt sie ebenfalls ein sehr empfindliches Mikrophon. Die DPOAE-Sonde wurde über das Anschlusskabel und einer integrierten Batterie mit Spannung versorgt. Die DPOAE-Sonde war an einen USB 24-Bit Verstärker der Firma g.tec aus Österreich, welcher in Abbildung 14 als USBamp bezeichnet ist, angeschlossen. Ein programmierbarer Headphonepuffer von der Firma g.tec, der in Abbildung als gpah gekennzeichnet ist, war ebenfalls mit der DPOAE-Sonde verbunden. Der 24-Bit Verstärker und der programmierbare Abschwächer waren über einen USB-Anschluss mit einem Sony Laptop verbunden.

### SETUP FÜR DPOAE-MESSUNG



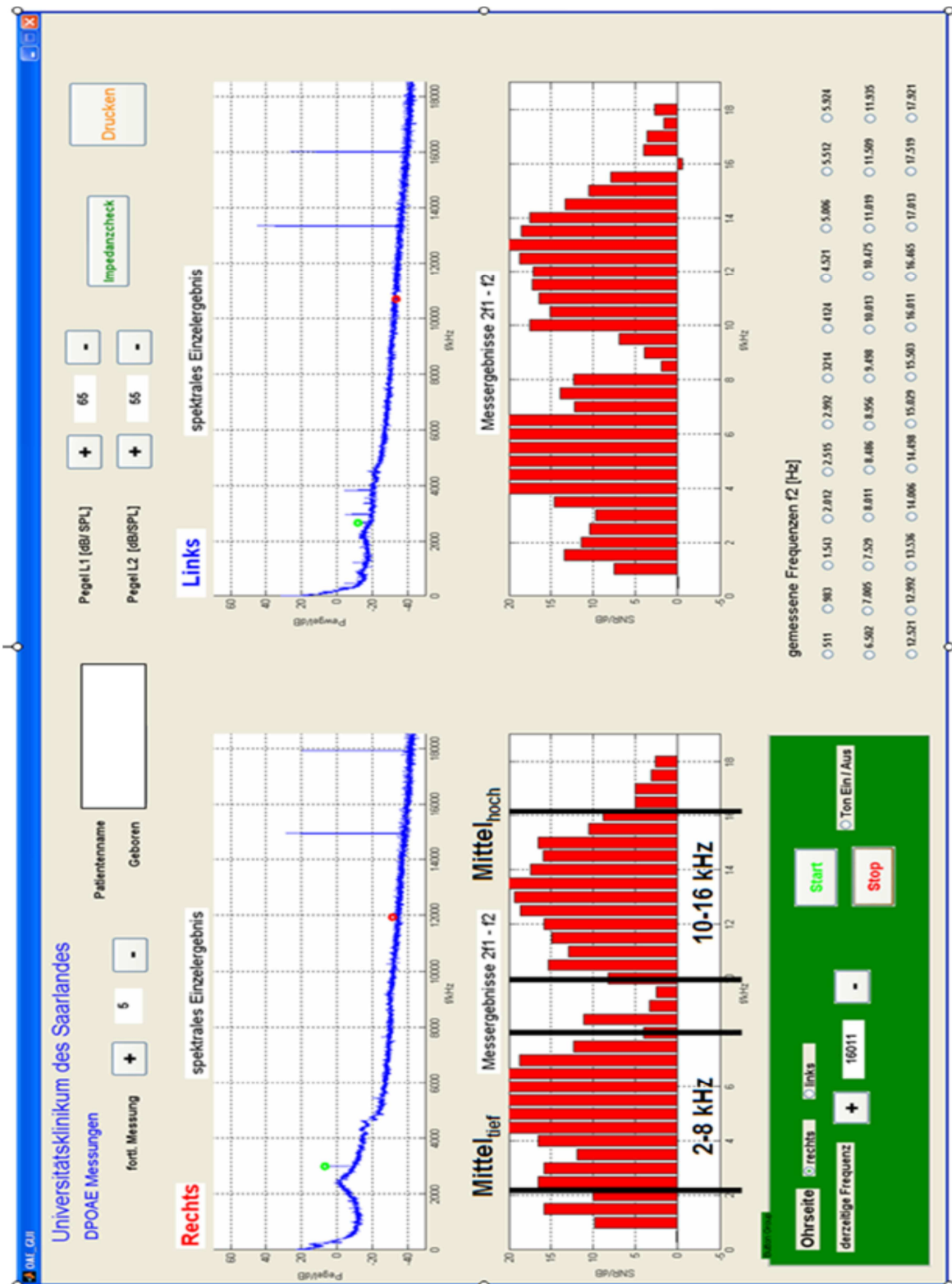
**Abbildung 14:** Messaufbau der Hochton-DPOAE- Messung bis 18 kHz: Über einen Laptop wurden die Primärtöne menügesteuert eingespielt. Die Anpassung der Lautstärke erfolgte über den Headphonepuffer (gpah). Die Stromversorgung für die DPOAE-Sonde wurde über eine Batterieschaltung sichergestellt (entnommen aus Hecker, 2014).

Die DPOAE-Messung enthielt die Primärtonfrequenzen  $f_2=0,5$  kHz bis 18 kHz. Es wurde in 0,5 kHz-Schritten gemessen, sodass insgesamt 36 Einzelmessungen für jedes Ohr aufgezeichnet wurden. Alle Stimuli in allen Frequenzen hatten den Schalldruckpegel  $L_1 = 65$  dB/SPL und  $L_2 = 55$  dB/SPL. Die Frequenzzuordnung der beiden Sinustöne war  $f_2/f_1=1,2$  mit  $f_2 > f_1$ . Als Verzerrungsprodukt des cochlearen Verstärkers und der Frequenzzuordnung wurde  $2f_1 - f_2$  ausgewertet.

Mit dem Programm Matlab wurden die ermittelten DPOAE-Werte in einer eigens entwickelten Benutzeroberfläche registriert und dargestellt. Abbildung 15 zeigt exemplarisch die graphische Benutzeroberfläche für die DPOAE-Messungen am Beispiel eines jungen Patienten vor der Chemotherapie. Die Amplituden der roten Balken stellen das gemessene Signal-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio= SNR) der DPOAE für jede einzelne Frequenz dar. Das SNR ist definiert als das



Verhältnis der mittleren Signalleistung zur mittleren Rauschleistung. Das SNR beschreibt folglich, wie groß der Abstand der Emission zum Störgeräuschpegel ist. Bei einer gemessenen Emissionen mit einem Signalrauschverhältnis  $>6$  dB liegt das OAE-Signal um zwei Standardabweichungen über dem Restrauschen und wird als positives DPOAE-Signal gewertet (Hoth und Mitarbeiter, 2011). Die DPOAE-Amplituden für die 36 Einzelmessungen in Abbildung 15 verdeutlichen, dass sich über den Frequenzbereich von  $f_2=2$  kHz bis 18 kHz zwei Maxima der DPOAE-Amplituden abzeichnen. Das erste Maximum umfasst den Bereich von  $f_2=2$  kHz bis 8 kHz und das zweite Maximum den Abschnitt von  $f_2=10$  kHz und 16 kHz (schwarze Markierung in Abb. 15). Zwischen  $f_2=8$  kHz und 10 kHz ist ein Minimum der Amplituden zu sehen. Im Rahmen der Dissertation von Frau Guthard Torres (2014) zur Evaluierung der DPOAE-Messung bis 18 kHz an Normprobanden wird bereits dieser Frequenzbereich zwischen  $f_2=8$  kHz bis 10 kHz als ein konstruktives Minimum beschrieben. Für die überwiegende Anzahl der Patienten konnte in diesem Frequenzabschnitt keine SNR registriert werden, die über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal lag. Bezugnehmend auf die Empfehlung ihrer Dissertation wird in der vorliegenden Arbeit dieser Frequenzbereich nicht in die Auswertung eingeschlossen. Die lokalen Maxima legten daher eine Unterteilung in zwei Frequenzbereiche nahe. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Frequenzbereich von  $f_2=2$  kHz bis 8 kHz als Tieftonbereich bewertet. Für den Abschnitt der hohen Frequenzen wurde der Bereich von  $f_2=10$  kHz bis 16 kHz gewählt. Die höchste messbare Frequenz  $f_2=18$  kHz dieses Messaufbaus wurde somit bewusst nicht in die Auswertung einbezogen. Ausschlaggebend waren die Resultate von Frau Guthardt Torres (2014), die eine hohe interindividuelle Variabilität für die DPOAE-Messungen für  $f_2=18$  kHz nachweisen. Dementsprechend konnten die gegebene Amplitudenmaxima und die Empfehlungen von Frau Guthardt Torres (2014) im Sinne der Fragestellung dieser Arbeit genutzt werden und in einem Vergleich der tiefen und hohen Frequenzen umgesetzt werden.

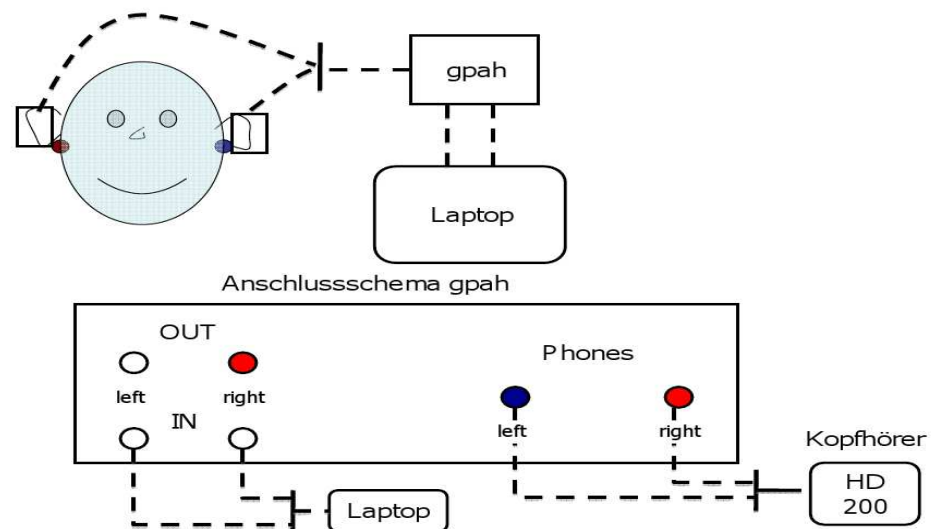


**Abbildung 15:** Benutzeroberfläche der DPOAE-Messung mit der Unterteilung in die Frequenzbereiche von  $f_2=2$  kHz bis 8 kHz und  $f_2=10$  kHz bis 16 kHz (entnommen und modifiziert aus Guthardt Torres, 2014)

## 2.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz

Die Messung der Tonaudiometrie erfolgte für alle Patienten am gleichen (wie unter Kap. 2.2.1 beschrieben) Messplatz. Die Anfertigung der Reintonaudiogramme erfolgte bei allen Patienten von 1 bis 16 kHz. Zur Präsentation der eingespielten Töne wurde ein HD 200- Kopfhörer der Firma Sennheiser verwendet und dieser dem Patienten passgenau aufgesetzt. Der Kopfhörer wurde, wie Abbildung 16 zeigt, an einen Dämpfer (als gpah beschriftet) angeschlossen. Dieser Dämpfer wiederum ist mit einem Sony Laptop verbunden, auf dem die mit Matlab 2009b programmierte Oberfläche für die Messungen zu bedienen ist. Die Töne wurden dem Patienten in 2 kHz-Schritten präsentiert. Der Patient wurde gebeten, beim Wahrnehmen des Tones seine Hand zu heben.

Es wurden die Hörschwellen in dB/HL für die Frequenzen 1 kHz, 2 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz, 10 kHz, 12 kHz, 14 kHz und 16 kHz ermittelt.



**Abbildung 16:** Messaufbau zur Messung der Hochtonaudiogramme: Die Applizierung der Primärtöne erfolgte über einen Laptop. Die Regulation der Lautstärke wurde durch den Headphonepuffer übernommen (gpah). Die Töne wurden dem Patienten über einen HD-Kopfhörer dargeboten (entnommen aus Hecker, 2014).

## 2.3 Erhebungsbogen

Anhand eines für diese Studie entwickelten Steckbriefs wurden für jeden Patienten Angaben zum jeweiligen Chemotherapeutikum und einer etwaigen Therapie mit Aminoglykosiden erfasst (vollständiger Steckbrief siehe Anhang, S. 115). Der Steckbrief diente primär der Einteilung in die Behandlungsgruppen. Detaillierte Angaben zur kumulativen Gesamtdosis der Chemotherapeutika wurden mit diesem Steckbrief jedoch nicht erhoben. Nur für vereinzelte Patienten mit abweichenden Untersuchungsergebnissen wurde nachträglich die kumulative Gesamtdosis der applizierten Therapeutika dokumentiert, um mögliche Zusammenhänge herzustellen. Anhand des Steckbriefs wurden außerdem für jeden Patienten die Reihenfolge der einzelnen Therapiezyklen und die darauffolgenden DPOAE-Messung festgehalten. Darüber hinaus wurde die Begleitmedikation zu den jeweiligen Therapiemodulen erhoben, um ihrerseits eine ototoxische Wirkung auszuschließen. Um ein vollständiges Bild eines jeden Patienten zu seinem Gesundheitszustand, zum Therapievorgehen und möglichen klinischen Auffälligkeiten zu erhalten, wurden folgende Merkmale gesammelt:

- Wirkstoffgruppe des Chemotherapeutikums
- Behandlung mit Aminoglykosid-Antibiotika
- Schädelbestrahlung
- Schädeloperation
- Umstellung des Therapieschemas (z.B. von Cis- auf Carboplatin)

## 2.4 Statistik

Zur statistischen Auswertung der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Messwerte wurde eine zweiseitige ANOVA (analysis of variance) genutzt. Ab einem p-Wert von kleiner 0,05 wurde der Unterschied als signifikant, bzw. wurden p-Werte kleiner 0,001 als hochsignifikant definiert. Die Power des Tests betrug dabei 0,2. Bei der ANOVA handelt es sich um eine Unterform der Varianzanalyse, die den Einfluss einer unabhängigen Variable (in der vorliegende Arbeit z.B. die Cisplatin-Therapie) auf die abhängige Variable (in diesem Fall die OAE-Emission) überprüft. Die unabhängige Variable besitzt verschiedene Ausprägungen, nach derer sich die Probanden verschiedenen Gruppen zuordnen lassen. Vor der Ausführung des Tests wurde die Varianzverteilung auf Normverteilung geprüft. Sollte die Varianzverteilung nicht normverteilt sein, so wurde automatisch der Freiheitsgrad (df) angepasst. Zur Datenauswertung wurde das Programm SPSS von IBM, Release 19, genutzt. Generell wurden alle Untergruppen (Cisplatin, Vincristin, Aminoglykoside) auf die Werte vor der Therapie bezogen. Auf Basis dieser Gesamtheit erfolgte dann der vorgenannte statistische Test. Eine untergruppenbezogene Analyse war aufgrund fehlender Untersuchungen vor Beginn der Therapie (nicht alle Kinder kamen zur Voruntersuchung) bzw. zu geringer Fallzahlen nicht praktikabel.

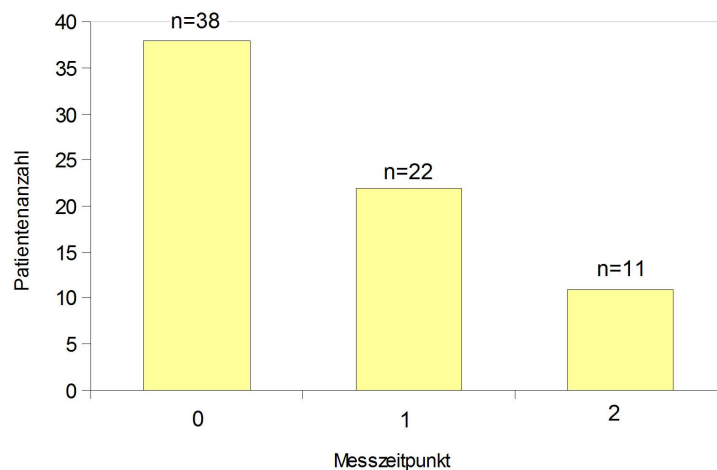
### 3 Ergebnisse

Nachfolgend wird die Aussagekraft der DPOAE-Messungen im Hochtonbereich zum Monitoring von Schäden der äußeren Haarzellen während einer Chemotherapie dargestellt. Die DPOAE-Messungen der vorliegenden Arbeit umfassen insgesamt den Frequenzbereich von  $f_2=2$  kHz bis 18 kHz. Für die Auswertung der Messergebnisse wurde allerdings nur der Frequenzbereich bis einschließlich 16 kHz berücksichtigt. Grund dafür ist die bereits im Methodenteil erläuterte, zu hohe interindividuelle Variabilität bei 18 kHz. Um die Abhängigkeit der Chemotherapeutika auf die DPOAE-Ergebnisse zu überprüfen, wird der Einfluss von Cisplatin, Vincristin und Amnioglykosid-Antibiotika vorgestellt. Neben den otoakustischen Emissionen befasst sich ein weiteres Kapitel mit der hochtonaudiometrischen Erfassung der Hörschwellen bis 16 kHz bei Chemotherapie-Patienten. Abschließend werden drei Patienten mit abweichenden Befunden vorgestellt.

## 3.1 Patienten unter Cisplatin-Therapie

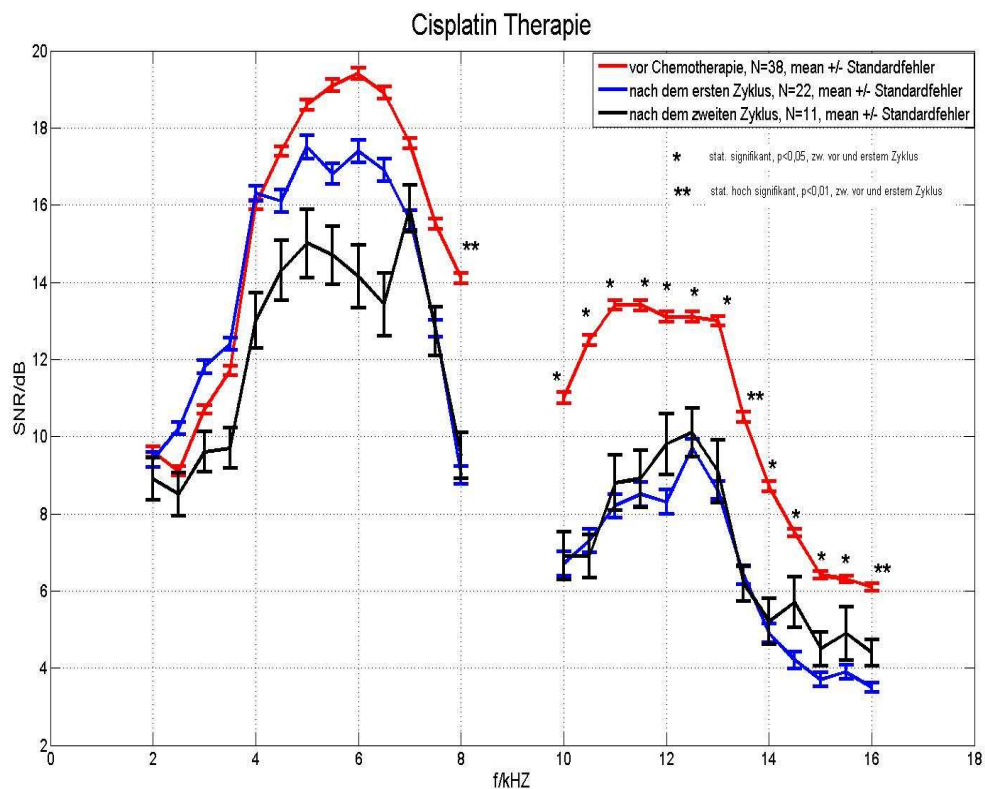
### 3.1.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz

Abbildung 17 stellt die Anzahl der Patienten vor Therapiebeginn und nach dem ersten bzw. zweiten Therapiezyklus mit Cisplatin dar. Wie bereits erläutert, wird die Messung vor Beginn der Therapie als Messzeitpunkt 0 definiert, Messzeitpunkt 1 entspricht der Messung nach dem ersten Zyklus usw.. Aufgrund des individuellen Gesundheitszustandes der jungen Patienten konnte nicht jeder Patient zu allen Messzeitpunkten untersucht werden. Daraus resultiert die unterschiedliche Anzahl der Studienpatienten.



**Abbildung 17:** Anzahl der Patienten vor Beginn der Therapie sowie nach dem ersten und zweiten Chemotherapiezyklus mit Cisplatin.

Um die DPOAE-Messungen als frühzeitiges Nachweisverfahren für ototoxische Schäden der äußeren Haarzellen zu evaluieren, erfolgte die Messung der  $2f_1$ - $f_2$  Emission. Zudem wurde in der Auswertung die gegebene Unterteilung in Tief- und Hochtonbereiche beibehalten (siehe Kap. 2.2.1). Das Ergebnis dieser Messungen ist in Abbildung 18 dargestellt. In dieser Abbildung sind die gemittelten SNR der Emissionen mit der Frequenzzuordnung  $2f_1$ - $f_2$  in Abhängigkeit zu der Frequenz  $f_2$  aufgetragen. In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Mittelwerte und Standardabweichung für  $f_2=2\text{kHz}$  bis  $8\text{ kHz}$  und  $f_2=10\text{kHz}$  bis  $16\text{ kHz}$  als absolute Zahlen angegeben.



**Abbildung 18:** Mittelwerte und Standardfehler der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn (rot) sowie nach dem ersten (blau) und zweiten Chemotherapiezyklus mit Cisplatin (schwarz).



**Tabelle 2:** Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messung für die Patientengruppe vor Beginn der Therapie (0) sowie die Gruppe nach dem ersten (1) und zweiten (2) Chemotherapiezyklus mit Cisplatin.

Messzeitpunkt		kHz <sup>1)</sup>												
		2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
0 n=38	x	9,6 <sup>a</sup>	9,1 <sup>a</sup>	10,7 <sup>a</sup>	11,7 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	17,4 <sup>a</sup>	18,6 <sup>a</sup>	19,1 <sup>a</sup>	19,4 <sup>a</sup>	18,9 <sup>a</sup>	17,6 <sup>a</sup>	15,5 <sup>a</sup>	14,1 <sup>a</sup>
	s	4,8	4,5	4,3	4,7	4,7	4,6	5,1	5,7	5,8	5,9	5	5	4,9
1 n=22	x	9,4 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	11,8 <sup>a</sup>	12,4 <sup>a</sup>	16,3 <sup>a</sup>	16,1 <sup>a</sup>	17,5 <sup>a</sup>	16,8 <sup>a</sup>	17,4 <sup>a</sup>	16,9 <sup>a</sup>	15,6 <sup>a</sup>	12,8 <sup>a</sup>	9 <sup>b</sup>
	s	4,2	3,5	3,8	3,5	4,4	6,3	6,5	5,9	6,4	6,6	5,6	4,9	5,2
2 n=11	x	8,9	8,5	9,6	9,7	13	14,3	15	14,7	14,1	13,4	15,9	12,7	9,5
	s	6,1	6,2	5,8	5,7	7,8	8,6	9,7	8,3	8,9	8,9	6,7	6,9	6,5

Messzeitpunkt	kHz <sup>1)</sup>													
	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5	14	14,5	15	15,5	16	
0 n=38	x	11 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	13,4 <sup>a</sup>	13,4 <sup>a</sup>	13,1 <sup>a</sup>	13,1 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	10,5 <sup>a</sup>	8,7 <sup>a</sup>	7,5 <sup>a</sup>	6,4 <sup>a</sup>	6,3 <sup>a</sup>	6,1 <sup>a</sup>
	s	5,4	4,9	4,6	4,9	4,8	4,7	4,7	5,2	5,2	3,9	3,8	3,5	3,5
1 n=22	x	6,7 <sup>b</sup>	7,3 <sup>b</sup>	8,2 <sup>b</sup>	8,5 <sup>b</sup>	8,3 <sup>b</sup>	9,7 <sup>b</sup>	8,6 <sup>b</sup>	6,4 <sup>b</sup>	4,9 <sup>b</sup>	4,2 <sup>b</sup>	3,7 <sup>b</sup>	3,9 <sup>b</sup>	3,5 <sup>b</sup>
	s	6,7	6,7	6,7	6,8	6,9	5,1	5,1	5	5,5	4,9	4	4,1	2,8
2 n=11	x	6,9	6,9	8,8	8,9	9,8	10,1	9,1	6,2	5,2	5,7	4,5	4,9	4,4
	s	6,8	6,2	7,8	8,2	8,7	6,9	8,9	5,1	6,6	7,2	4,8	7,6	3,7

<sup>1)</sup> Mittelwerte mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich signifikant,  $p < 0,05$

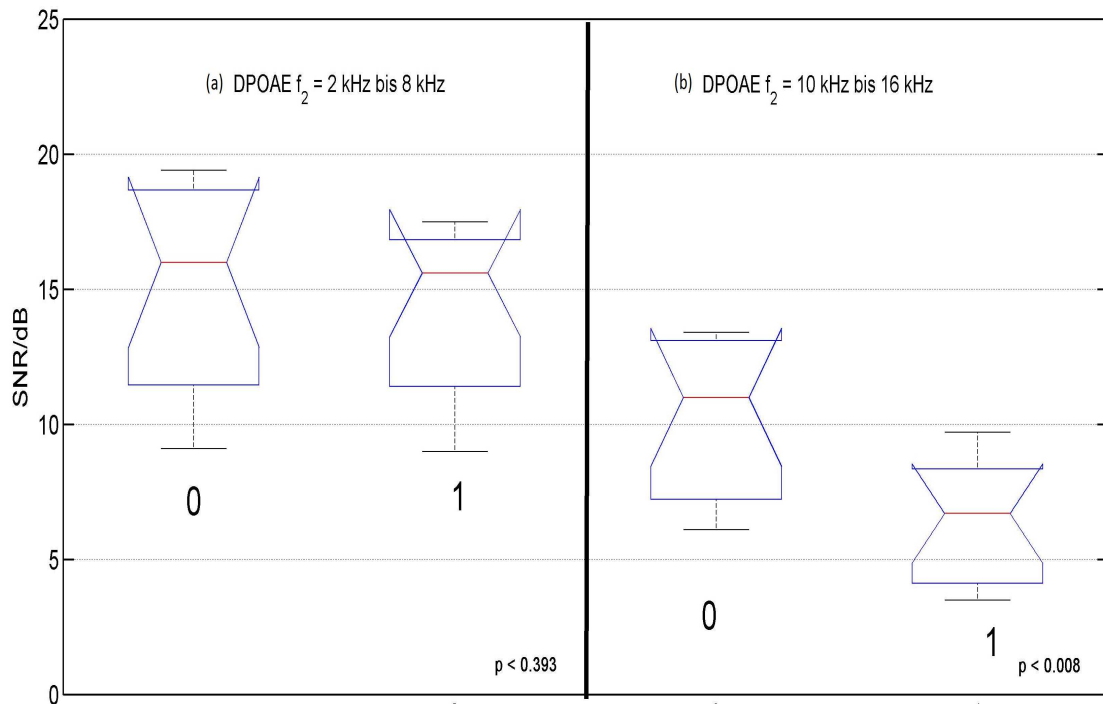
Der Kurvenverlauf für die Messergebnisse vor Therapiebeginn (rote Kurve) weist stabile Emissionen im Tieftonbereich mit einem Amplitudenmaximum bei  $f_2=6$  kHz und einem SNR von 19,5 dB auf. Ebenso werden im Hochtonbereich stabile Emissionen erzielt, die insgesamt auf einem niedrigeren Niveau liegen als im Tieftonbereich. Ein konstantes DPOAE-Plateau ist über den Frequenzen  $f_2=10$  kHz bis 13 kHz mit einem SNR von 13,5 dB erkennbar. In den höheren Frequenzen fällt der Kurvenverlauf stetig ab und zeigt in der höchsten Frequenz  $f_2=16$  kHz stets SNR-Werte, die über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal von 6 dB liegen.

Nach dem ersten Cisplatin-Chemotherapiezyklus verläuft die Kurve im Tieftonbereich annähernd parallel zu den Befunden vor Therapie. In den tiefsten Frequenzen werden nach dem ersten Zyklus tendenziell sogar höhere Amplituden gemessen. Bei  $f_2=8$  kHz zeigt sich jedoch ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse vor Therapie weisen bei  $f_2=8$  kHz einen DPOAE-Wert von 14,1 dB/SNR auf, während für die Gruppe nach dem ersten Therapiezyklus ein DPOAE-Wert von 9,0 dB/SNR ermittelt wurde.

Im Hochtonbereich unterscheiden sich die DPOAE-Amplituden vor Therapiebeginn und nach dem ersten Zyklus signifikant ( $p < 0,05$ ), die DPOAE's nach der ersten Behandlung sind deutlich geringer. Für  $f_2 = 13,5$  kHz und 16 kHz zeigte der Emissionsverlust einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) gegenüber den Messwerten vor Therapie. In der höchsten Frequenz  $f_2 = 16$  kHz hatten die Patienten vor Therapie im Durchschnitt einen DPOAE-Wert von 6,1 dB. Nach dem ersten Therapiezyklus wurde ein DPOAE-Wert von 3,5 dB gemessen, was einem Emissionsverlust von 2,6 dB entspricht. Damit liegt dieser Emissionswert deutlich unter dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal von 6 dB.

Die Messergebnisse nach dem zweiten Chemotherapie-Zyklus verdeutlichen insbesondere im Tieftonbereich einen zusätzlichen Emissionsverlust im Vergleich zum ersten Therapiezyklus. Über dem Frequenzabschnitt von  $f_2 = 3,5$  bis 6,5 kHz beträgt der zusätzliche SNR-Abfall in jeder Frequenz 2,6 dB. Im weiteren Verlauf gleichen sich die Kurven des ersten und zweiten Zyklus wieder an. Im Hochtonbereich steigen die Werte nach dem zweiten Zyklus gegenüber der ersten Behandlung geringfügig an.

Um den Einfluss der ototoxischen Chemotherapie nach einem ersten Zyklus auf die DPOAE's im Tief- und Hochtonbereich zu verdeutlichen, wurden die Messergebnisse in Abbildung 19 als Boxplot dargestellt.

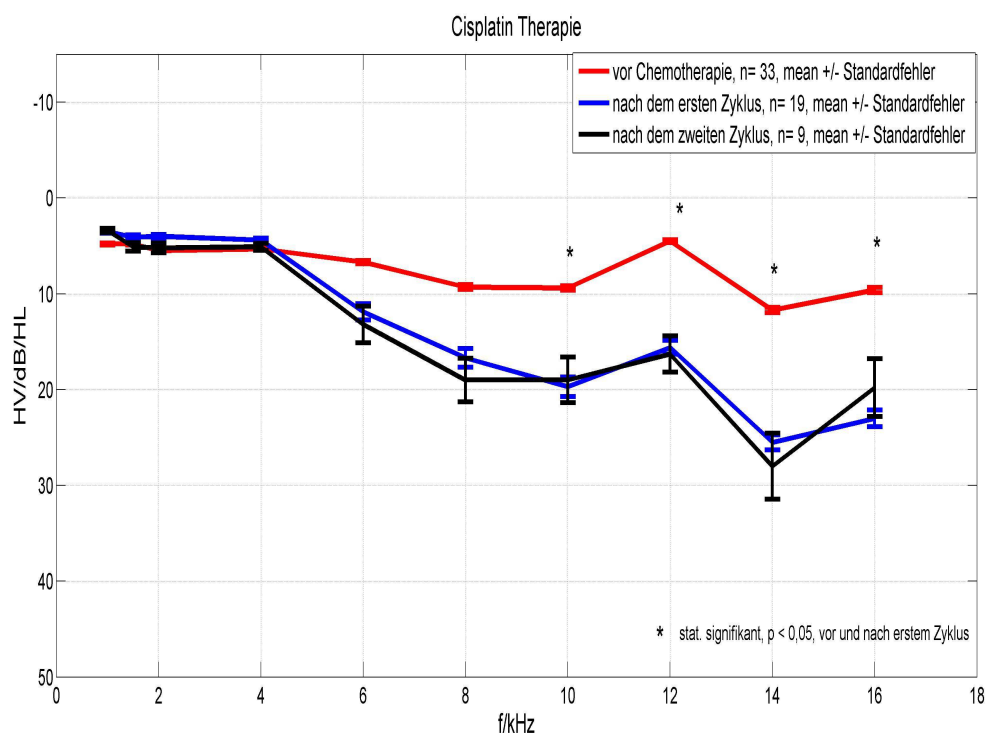


**Abbildung 19:** Boxplot der DPOAE-Messergebnisse (Median, 25- und 75% Quantile) vor (Messzeitpunkt 0) und nach der ersten Chemotherapie (Messzeitpunkt 1) für den Tief- (a) und Hochtonbereich (b).

Die Medianwerte der Emissionen im unteren Frequenzbereich liegen vor und nach der ersten Chemotherapie auf dem gleichen Niveau von ca. 16,5 dB. Demgegenüber sind im hohen Frequenzbereich deutliche Unterschiede nach dem ersten Cisplatin-Zyklus ersichtlich. Während der Medianwert vor der Therapie 11 dB beträgt, konnte nach der ersten Chemotherapie ein Einbruch der Motilität der äußeren Haarzellen im Hochtonbereich festgestellt werden.

### 3.1.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz

Dieses Kapitel widmet sich den Ergebnissen der hochtonaudiometrischen Erfassung der Hörschwellen bis 16 kHz bei Patienten mit Cisplatin-Therapie. Abbildung 20 stellt die Mittelwerte des Hörverlusts in dB/HL dar. Die Frequenzen von 1 kHz bis 16 kHz wurden in 2 kHz-Schritten gemessen. Die Patienten wurden wie im vorangehenden Kapitel zu den bekannten drei Messzeitpunkten untersucht.



**Abbildung 20:** Mittelwerte und Standardfehler der Hörschwellen (in dB/HL) vor Chemotherapie und nach dem ersten und zweiten Therapiezyklus.

In den zeitlichen Veränderungen der Hörschwellen ist ein Schwellenverlust bereits nach dem ersten Chemotherapie-Zyklus ersichtlich. Im Bereich der höheren Frequenzen ist der Schwellenverlust am stärksten. Ab 10 kHz unterscheiden sich die Hörverluste vor Therapiebeginn im Vergleich zu nach dem ersten Zyklus signifikant ( $p < 0,05$ ). Nach dem ersten Therapiezyklus erreicht der Hörverlust sein Maximum

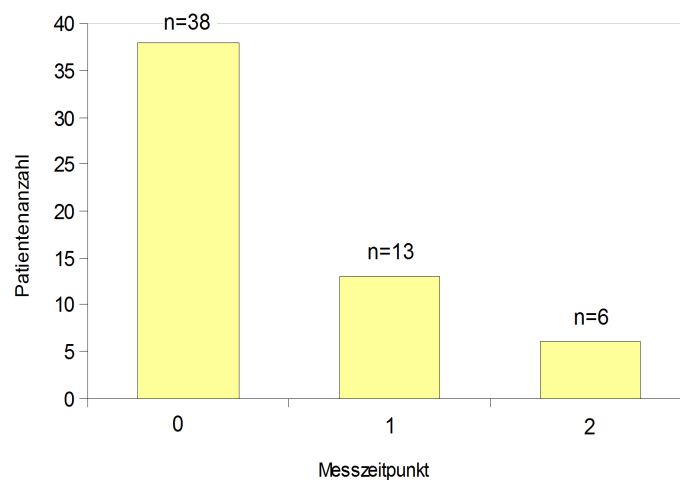
bei 14 kHz mit 25 dB/HL. Nach dem zweiten Zyklus konnte ebenfalls eine tendenzielle Hörverschlechterung in dieser Frequenz gemessen werden. Im Bereich der tiefsten Frequenzen (0,25 kHz bis 2 kHz) hat die Chemotherapie keine messbaren Auswirkungen auf den Schwellenverlust. Die Hörschwellen nach dem ersten und zweiten Zyklus unterscheiden sich durchschnittlich nur um 0,6 dB/HL. Der Standardfehler war bei den tiefen Frequenzen geringer als bei den hohen.

## 3.2 Patienten unter Vincristin-Therapie

In diesem Teil der Arbeit werden die Messergebnisse der Patienten unter Vincristin-Chemotherapie dargestellt. Um einen besseren Überblick zu gewährleisten, wird die Reihenfolge der Darstellungen (wie im vorangegangenen Kapitel der Patienten unter Cisplatin-Therapie) beibehalten.

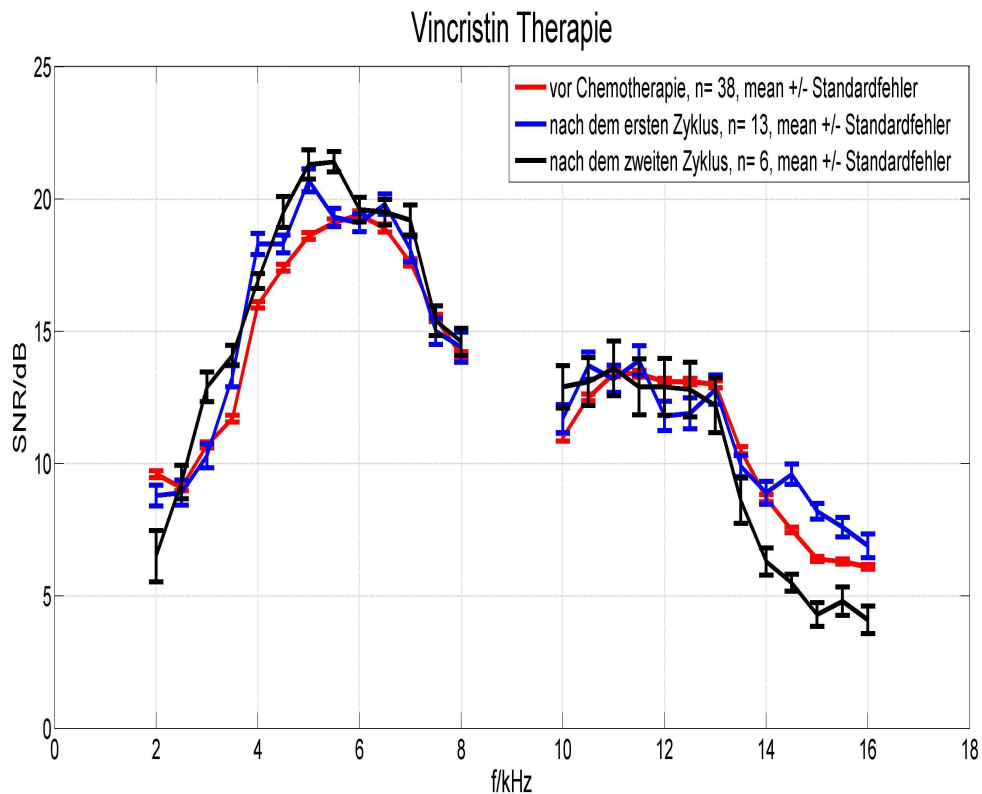
### 3.2.1 DPOAE-Messung bis 16 kHz

Aus dem Säulendiagramm (s. Abb.21) ist die Anzahl der untersuchten Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten zu entnehmen.



**Abbildung 21:** Anzahl der Patienten vor Beginn der Therapie sowie nach dem ersten und zweiten Chemotherapiezyklus mit Vincristin.

Die Ergebnisse der DPOAE-Messungen bis 16 kHz bei Patienten unter Vincristin Therapie werden in Abbildung 22 gezeigt. In der Darstellung sind die gemittelten SNR der Emissionen mit der Frequenzzuordnung  $2f_1 - f_2$  in Abhängigkeit zu der Frequenz  $f_2$  aufgetragen. In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die Mittelwerte und Standardabweichung für  $f_2 = 2\text{ kHz}$  bis  $8\text{ kHz}$  und  $f_2 = 10\text{ kHz}$  bis  $16\text{ kHz}$  als absolute Zahlen angegeben.



**Abbildung 22:** Mittelwerte und Standardfehler der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn (rot) sowie nach dem ersten (blau) und zweiten Chemotherapiezyklus mit Vincristin (schwarz).

**Tabelle 3:** Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messungen für die Patientengruppe vor Therapie (0) sowie die Gruppe nach dem ersten (1) und zweiten (2) Chemotherapiezyklus mit Vincristin.

Messzeitpunkt	kHz <sup>1)</sup>												
	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
0 x	9,6 <sup>a</sup>	9,1 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	11,7 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>
n=38 s	4,8	4,5	4,3	4,7	4,7	4,6	5,1	5,7	5,8	5,9	5	5	4,9
1 x	8,8 <sup>a</sup>	8,9 <sup>a</sup>	10 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	19 <sup>a</sup>	20 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	15 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>
n=13 s	5,1	6,1	6	5,2	5,2	4,3	5,7	4,5	4,4	5	6,2	6,4	7,4
2 x	6,5	9,3	12,9	14,1	16,9	19,5	21,3	21,4	19,6	19,5	19,2	15,4	14,6
n=6 s	5,8	3,8	3,4	2,2	1,7	3,5	3,3	2,3	2,8	2,9	3,4	3,4	3

Messzeitpunkt	kHz <sup>1)</sup>												
	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5	14	14,5	15	15,5	16
0 x	11 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	13,4 <sup>a</sup>	13,4 <sup>a</sup>	13,1 <sup>a</sup>	13,1 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	10,5 <sup>a</sup>	8,7 <sup>a</sup>	7,5 <sup>a</sup>	6,4 <sup>a</sup>	6,3 <sup>a</sup>	6,1 <sup>a</sup>
n=38 s	5,4	4,9	4,6	4,9	4,8	4,7	4,7	5,2	5,2	3,9	3,8	3,5	3,5
1 x	12 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	13,2 <sup>a</sup>	13,9 <sup>a</sup>	11,8 <sup>a</sup>	11,9 <sup>a</sup>	12,8 <sup>a</sup>	9,9 <sup>a</sup>	8,9 <sup>a</sup>	9,6 <sup>a</sup>	8,2 <sup>a</sup>	7,6 <sup>a</sup>	6,9 <sup>a</sup>
n=13 s	6,9	6,7	6,7	7,2	7,2	7,6	7,2	5,2	5,6	5	3,9	4,8	5,8
2 x	13	13	13,6	12,9	12,9	12,8	12,2	8,6	6,3	5,5	4,3	4,8	4,1
n=6 s	4,8	5,4	6,2	6,3	6,4	6,2	6,2	5,1	3,1	1,9	2,7	3,2	3,1

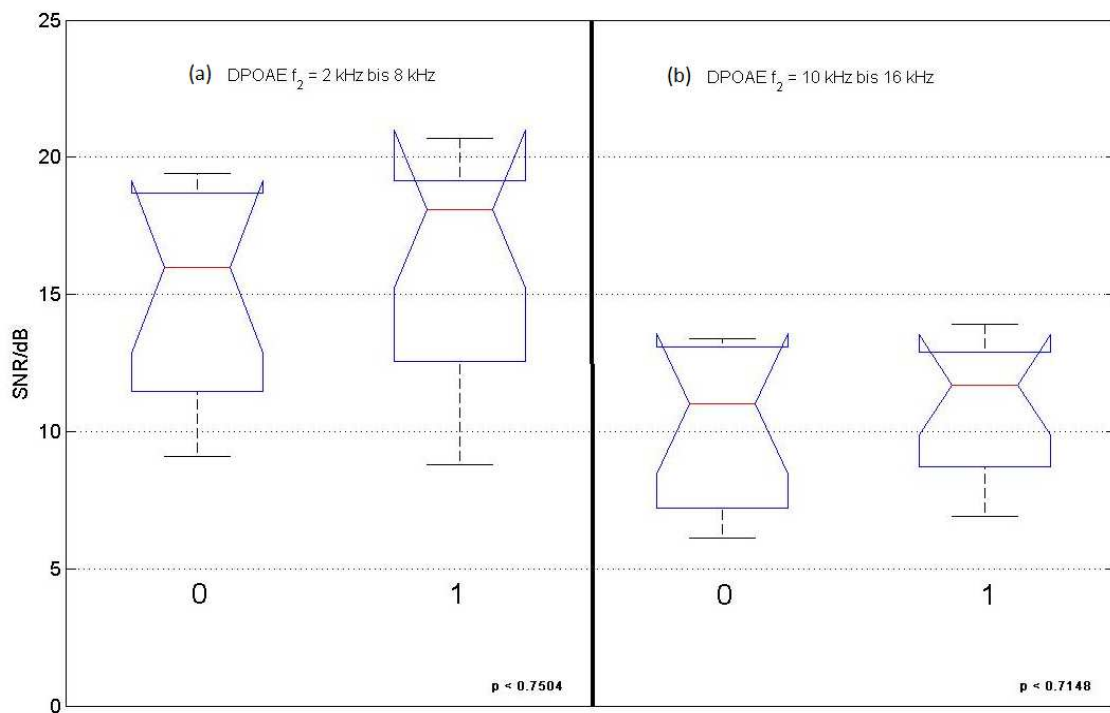
<sup>1)</sup> Mittelwerte mit unterschiedlichen Buchstaben unterscheiden sich signifikant,  $p < 0,05$

Im Bereich der tiefen Frequenzen ergaben die DPOAE-Messungen nach der ersten Behandlung mit Vincristin höhere Emissionen gegenüber den Werten vor Therapie. Ein Amplitudenmaximum ist bei  $f_2=5$  kHz mit einem SNR von 20,7 dB erkennbar. Die darauffolgende Messung nach dem zweiten Behandlungszyklus weist auf demselben Frequenzniveau noch höhere Emissionen auf. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind allerdings nicht signifikant. Ab  $f_2=6$  kHz sinken die SNR-Werte für alle Messzeitpunkte und betragen bei  $f_2=8$  kHz 14,5 dB. Im Hochtonbereich sind stabile Emissionen aller drei Gruppen im Frequenzbereich von  $f_2=10$  kHz bis 13 kHz zu beobachten. Die Werte liegen im Mittel bei 12,5 dB. Die Messergebnisse der Gruppe nach dem ersten Zyklus ergeben für die nachfolgenden Frequenzen größere Emissionen als die der anderen Gruppen. Dabei liegen die Werte der blauen Kurve stets über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal von 6 dB. Hingegen fallen die DPOAE's der Gruppe nach der zweiten Behandlung unter die Werte vor Behandlung und sind dementsprechend ab 14,5 kHz nicht mehr als positives OAE-Signal messbar. Die Abweichungen der Gruppen im Hochtonbereich weisen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf. Die Standardabweichungen



sind bei der Gruppe nach dem zweiten Zyklus am größten.

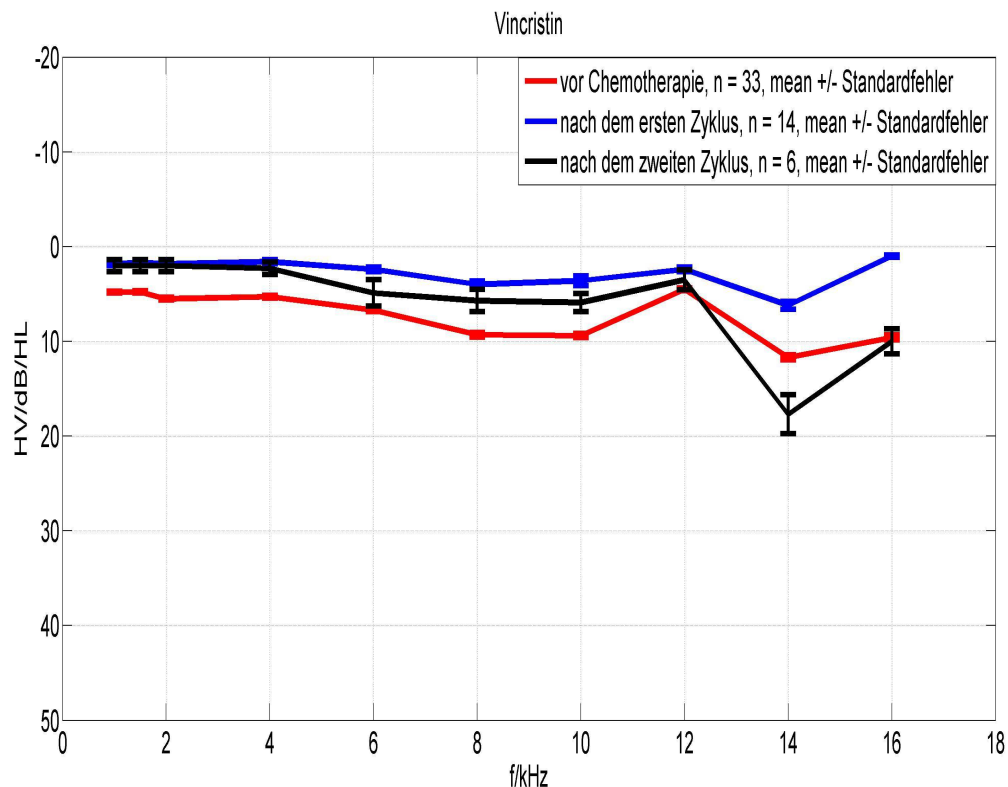
Zur Gegenüberstellung der Frequenzbereiche werden die Messergebnisse in Abbildung 23 als Boxplot dargestellt. Im unteren Frequenzbereich übertrifft der Medianwert nach der ersten Behandlung mit Vincristin den vorangegangenen Medianwert vor Therapiebeginn. Die Emissionen nach der ersten Therapie sind im Durchschnitt um 2 dB höher. Die Medianwerte im hohen Frequenzbereich sind insgesamt niedriger als im Tieftonbereich. Ebenfalls ist nach dem ersten Behandlungszyklus eine tendenzielle Steigerung der Emissionen gegenüber den Werten vor Therapie nachweisbar. Die Unterschiede zwischen den Gruppen weisen insgesamt keine statistische Signifikanz auf.



**Abbildung 23:** Boxplot der DPOAE-Messergebnisse (Median, 25- und 75% Quantile) vor (Messzeitpunkt 0) sowie nach der ersten Chemotherapie (Messzeitpunkt 1) für den Tief- (a) und Hochtonbereich (b).

### 3.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz

Für die Patientengruppe mit Vincristin Therapie wurden ebenfalls die Hörschwellen mit dem Hochtonaudiometer bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 anhand der Mittelwerte des Hörverlusts in dB/HL dargestellt.



**Abbildung 24:** Mittelwerte und Standardfehler der Hörschwellen (in dB/HL) vor Chemotherapie und nach dem ersten und zweiten Therapiezyklus.

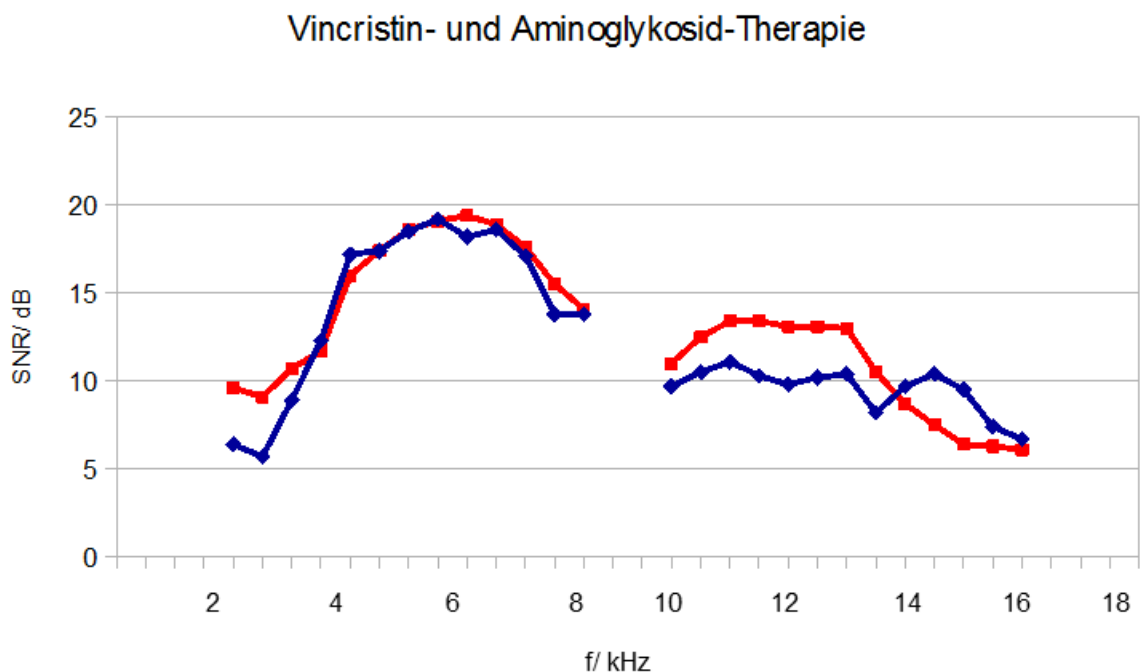
Im unteren Frequenzbereich weisen die Mittelwerte des Hörverlusts vor Therapiebeginn sowie dem ersten und zweiten Zyklus eine geringe Differenz auf. Der Hörverlust rangiert im Tieftonbereich zwischen 2 und 6 dB/HL. Dabei ist auffällig, dass die Hörverluste nach der ersten und zweiten Therapie geringere Schwellenverluste zeigen als die Werte vor Beginn der Chemotherapie. Die Patientengruppe mit dem Messzeitpunkt nach dem ersten Zyklus weist im gesamten Frequenzverlauf einen geringen Abfall der Hörschwelle mit einem durchschnittlichen

Hörverlust von 2,6 dB/HL auf. Die stärksten Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor Therapiebeginn und nach den Zyklen zeigen sich im Hochtonbereich. Es ist frequenzspezifisch ein Maximum des Hörverlusts bei 14 kHz erkennbar. Während die Mittelwerte des Hörverlustes für die Patienten mit Messzeitpunkt nach dem ersten Zyklus sowie vor Therapie zwischen 6 dB/HL und 11 dB/HL betragen, ist für die Gruppe mit Messzeitpunkt nach dem zweiten Zyklus ein ausgeprägter Hörverlust von 18 dB/HL festzustellen. Insgesamt treten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

### 3.3 Patienten unter Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie

Im Rahmen der Chemotherapie und des Krankenhausaufenthaltes wurde eine geringe Anzahl der untersuchten Patienten zusätzlich mit Aminoglykosiden therapiert. Da es sich um eine kleine Patientenzahl ( $n=6$ ) zum Messzeitpunkt 1 handelt, werden die DPOAE-Messewerte der Vollständigkeit halber dargestellt. Auf die Auswertung weiterer Messzeitpunkte sowie der Tonaudiometrie bis 16 kHz wird aufgrund der reduzierten Fallzahl verzichtet. Die sechs Patienten erhielten parallel zur Vincristin-Therapie eine antibiotische Behandlung mit Aminoglykosiden.

Analog zu den vorangegangenen Auswertungen werden in Abbildung 25 die DPOAE-Messwerte vor Exposition mit ototoxischen Substanzen als Messzeitpunkt 0 dargestellt und die Messungen der Patienten mit einer Aminoglykosid Behandlung zum Messzeitpunkt 1.



**Abbildung 25:** Mittelwerte der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn (rot) und nach Vincristin- und Aminoglykosid-Therapie (blau).

**Tabelle 4:** Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (s) der DPOAE-Messungen vor Therapiebeginn (0) und nach einer Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie (1).

Messzeit - punkt	kHz													
	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0	
0 n=38	x	9,6	9,1	10,7	11,7	16	17,4	18,6	19,1	19,4	18,9	17,6	15,5	14,1
	s	4,8	4,5	4,3	4,7	4,7	4,6	5,1	5,7	5,8	5,9	5	5	4,9
1 n=6	x	6,4	5,7	8,9	12,3	17,2	17,4	18,5	19,2	18,2	18,6	17,1	13,8	13,8
	s	4,8	3,8	3,1	1,5	4,1	3	4,5	4,3	4	4,3	6	6,7	6,8

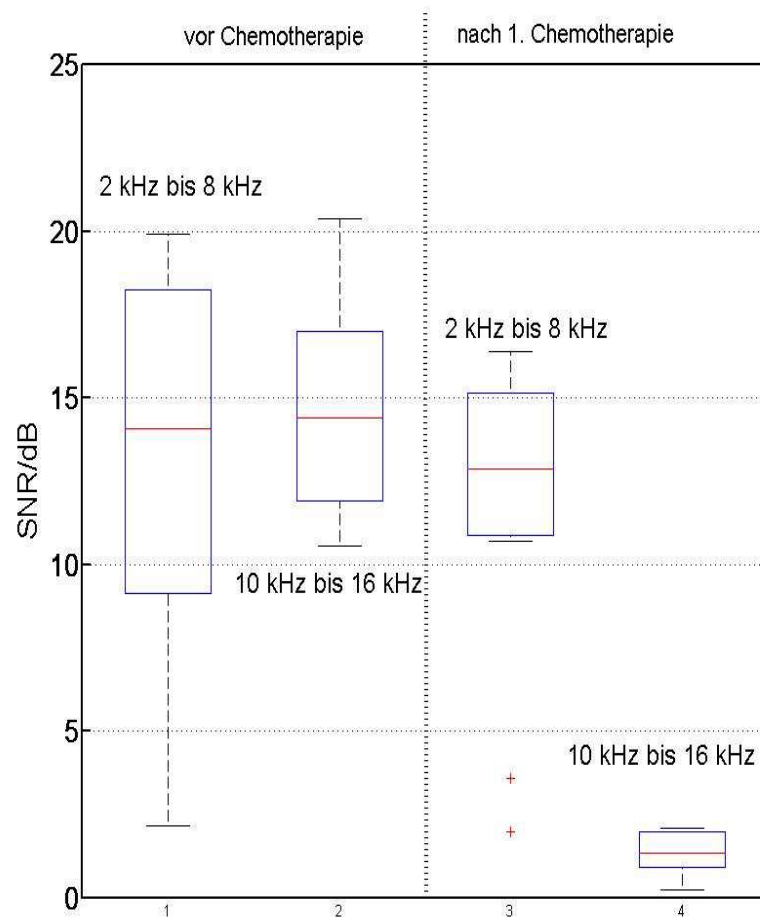
Messzeit - punkt	kHz													
	10	10,5	11	11,5	12	12,5	13	13,5	14	14,5	15	15,5	16	
0 n=38	x	11	12,5	13,4	13,4	13,1	13,1	13	10,5	8,7	7,5	6,4	6,3	6,1
	s	5,4	4,9	4,6	4,9	4,8	4,7	4,7	5,2	5,2	3,9	3,8	3,5	3,5
1 n=6	x	9,7	10,5	11,1	10,3	9,8	10,2	10,4	8,2	9,7	10,4	9,5	7,4	6,7
	s	7,3	7,4	5,9	6,2	7,1	6,9	6	5,8	6,6	5,1	4,6	4,3	4,2

Für den Tiefton- als auch für den Hochtonbereich sind nach einer Aminoglykosid-Therapie Emissionen messbar, die überwiegend auf einem vergleichbaren Niveau zu den Werten vor Therapie liegen. Abweichungen bestehen für die tiefsten Frequenzen  $f_2=2$  kHz und 2,5 kHz. In diesem Frequenzbereich sind die Emissionen nach einer Aminoglykosid-Therapie erniedrigt. Ebenso im Hochtonbereich ergeben die Messungen nach der Behandlung tendenziell niedrigere Amplituden verglichen mit den Werten vor Therapie. Hingegen liegen im Bereich der höchsten Frequenzen die Messergebnisse der Aminoglykosid-Patienten über den Ergebnissen vor Therapiebeginn. Dabei sind die Emissionen beider Gruppen stets über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal von 6 dB nachweisbar. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

### 3.4 Sonderfälle

Während der Erhebung der Messergebnisse fielen einige Patienten durch Messwerte auf, die von der Gesamtheit der Resultate abwichen. Dazu zählen Patienten, die entweder ungewöhnlich stabile oder instabile DPOAE-Messergebnisse zeigten. Bei einigen Patienten waren nach wiederholten Zyklen einer intensiven Cisplatin-Therapie kontinuierlich stabile Emissionen messbar. Hingegen manifestierte sich bei einigen Patienten bereits nach dem ersten Cisplatin-Zyklus ein gravierender Hörverlust. Für diese Patienten wurden anhand des patientenbezogenen Erhebungsbogens zusätzliche Informationen zu der Therapie erhoben.

Abbildung 26 stellt den Fall einer 14-jährigen Patientin dar, die bereits nach dem ersten Therapiezyklus mit Cisplatin deutliche Emissionsverluste aufwies. Die Auswertung des Erhebungsbogens ergab, dass die Patientin aufgrund eines Osteosarkoms mit hochdosierten Cisplatin-Verabreichungen mit Einzeldosen von 50 mg/m<sup>2</sup> und einer kumulativen Gesamtdosis von 600 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurde. Der Boxplot enthält die DPOAE-Messergebnisse vor und nach der ersten Chemotherapie für den Tief- und Hochtonbereich. Die erste Messung ergab stabile Signalrauschabstände von etwa 14 dB in beiden Frequenzbereichen. Nach dem ersten Zyklus ist ein deutlicher Emissionsverlust festzustellen, der insbesondere die Frequenzen im Hochtonbereich betrifft. Im Bereich der hohen Frequenzen unterscheidet sich der Hörverlust vor der Therapie und nach dem ersten Zyklus hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Dagegen ist im Tieftonbereich nur ein marginaler Emissionsabfall festzustellen.

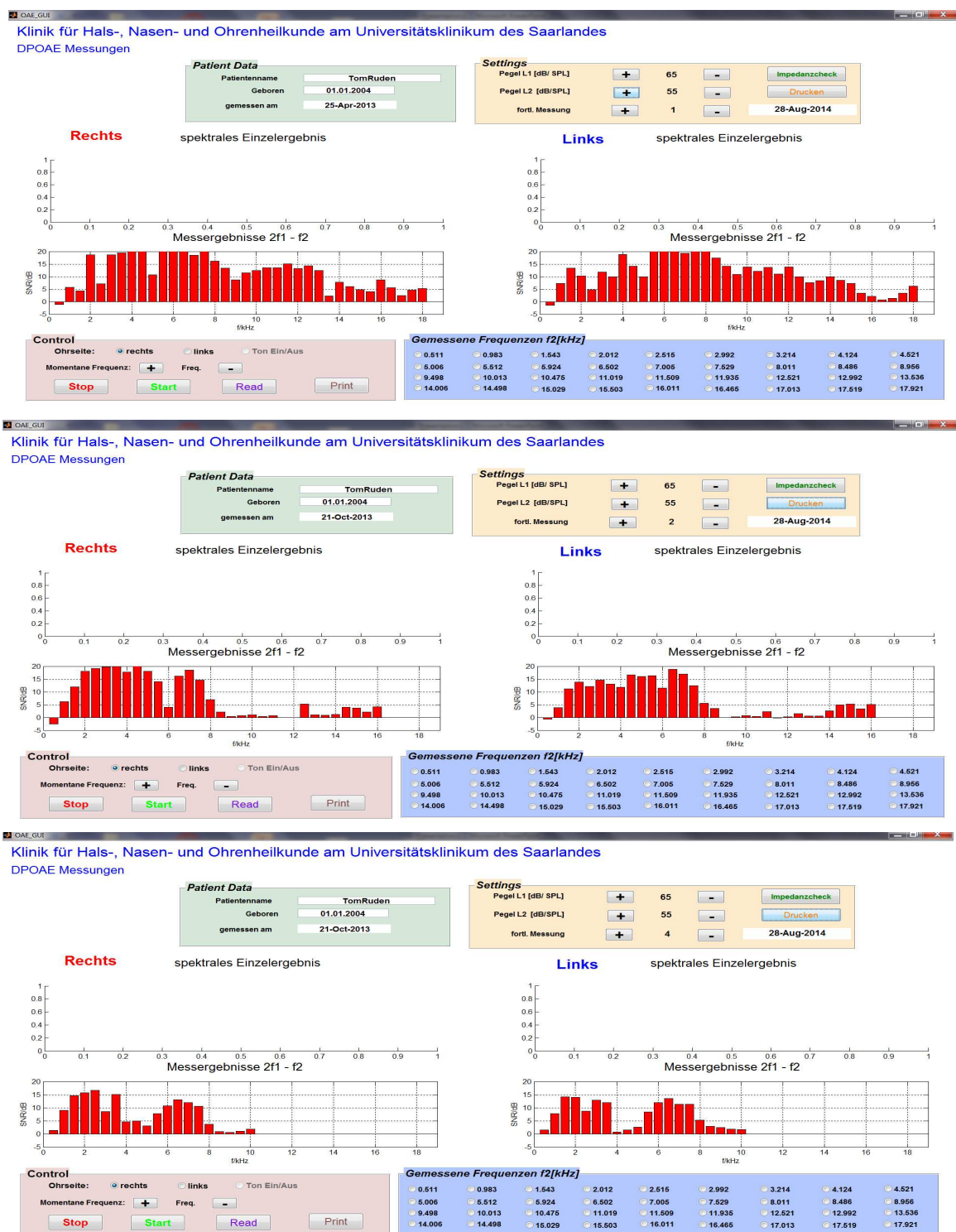


**Abbildung 26:** Boxplot der DPOAE-Messergebnisse (Median, 25- und 75% Quantile) vor der Chemotherapie (links) und nach dem ersten Zyklus (rechts) für den Tief- (2 kHz bis 8 kHz) und den Hochtonbereich (10 kHz bis 16 kHz).

Der Fall eines 10-jährigen Patienten, der aufgrund eines Medulloblastoms mehrfach mit Cisplatin behandelt wurde, zeigt einen überdurchschnittlich starken Verlust der DPOAE-Amplituden. Im Rahmen der Therapie erfolgte bei diesem Patienten vor Beginn der Chemotherapie eine Strahlentherapie. Zusätzlich wurde eine Schädeloperation durchgeführt. Die Einzeldosis war  $70 \text{ mg/m}^2$  und die kumulative Cisplatin-Gesamtdosis ergab  $350 \text{ mg/m}^2$ . Zur Verdeutlichung des ausgeprägten DPOAE-Abfalls werden in Abbildung 27 die DPOAE-Messungen vor Beginn der Chemotherapie sowie die Verlaufsmessungen nach dem zweiten und vierten

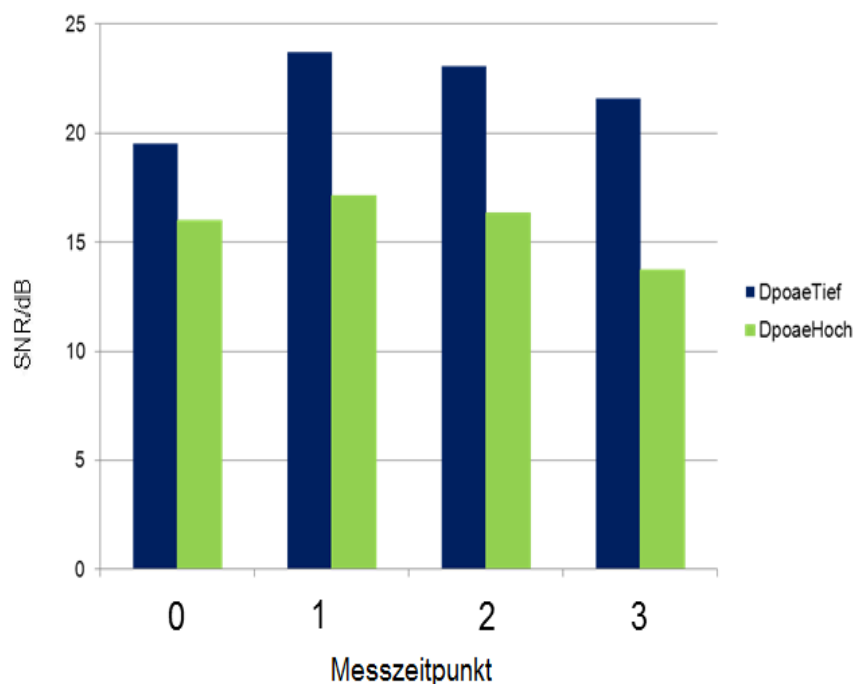
Chemotherapiezyklus gegenübergestellt. Zur besseren Übersicht sind die weiteren Verlaufsmessungen zwischen den einzelnen Messungen nicht abgebildet. Neben den Anwendungsfunktionen des Programms sind der Abbildung 27 die DPOAE-Amplituden für alle 36 Einzelmessungen des Frequenzbereichs  $f_2=0,5$  kHz bis 18 kHz zu entnehmen. Die DPOAE-Amplituden sind als SNR in dB für das rechte und linke Ohr getrennt als rote Balken im Diagramm für die Messergebnisse  $2f_2-f_1$  aufgetragen. Bei dem jungen Patienten sind vor Beginn der Therapie für alle Frequenzen deutliche Emissionen, welche teilweise bis 18 kHz über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal liegen, messbar. Bereits nach dem zweiten Therapiezyklus ist insbesondere im Hochtonbereich  $f_2=10$  kHz bis 16 kHz ein ausgeprägter Einbruch der Amplituden festzustellen. Die Emissionen im Tieftonbereich sind zu diesem Zeitpunkt stabil und weisen nur eine geringfügige Abnahme auf. Die anschließende DPOAE-Messung nach dem vierten Therapiezyklus zeigt eine erhebliche Progression der Emissionsabnahme, die nun auf die Frequenzen des Tieftonbereichs übergreift. Für die Frequenzen  $f_2=4$  kHz bis 6 kHz waren keine positiven OAE-Signale über 6 dB messbar. Die Tonschwellenaudiometrie bis 10 kHz ergab mit den DPOAE-Messwerten übereinstimmende Ergebnisse. Dabei war bis 3,5 kHz eine beidseitige Normakusis messbar und dokumentiert einen Abfall der Hörschwelle ab 4 kHz auf 30 dB/HL und ab 6 kHz auf 60 dB/HL. Aufgrund des gravierenden und fortschreitenden Hörverlustes wurde in Zusammenarbeit mit den Fachärzten der Kinderonkologie eine Umstellung des Chemotherapeutikums von Cisplatin auf Carboplatin veranlasst.





**Abbildung 27:** Von oben nach unten sind die graphischen Oberflächen der DPOAE-Messungen zu drei Messzeitpunkten abgebildet: Vor Beginn der Chemotherapie, nach dem zweiten und nach dem vierten Chemotherapiezyklus. Die roten Balken stellen den SNR in dB der gemessenen Emissionen zu 36 Einzelfrequenzen von  $f_2=0,5$  bis 18 kHz dar.

Anhand eines weiteren Patientenfalles soll die individuelle Vulnerabilität der äußeren Haarzellen gegenüber einer ototoxischen Chemotherapie veranschaulicht werden. Ein 10-jähriger Patient wurde aufgrund eines Optikusglioms wiederholt mit hochdosierten Cisplatin-Applikationen behandelt (Einzeldosis  $60 \text{ mg/m}^2$ , kumulative Gesamtdosis  $360 \text{ mg/m}^2$ ). Im Gegensatz zu den vorangegangenen Patientenfällen waren bei diesem Patienten im Verlauf der Messungen fortwährend stabile DPOAE-Ergebnisse messbar. In Abbildung 28 sind die SNR in dB, unterteilt in den Tief- und Hochtonbereich, zu vier aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten dargestellt. Die DPOAE's des Tieftonbereichs weisen im Verlauf, ausgehend von der Messung vor Beginn der Therapie, eine Steigerung der Emissionen auf. Die Emissionen im Hochtonbereich sind trotz der hochdosierten ototoxischen Medikation kontinuierlich auf einem hohen Niveau nachweisbar und zeigen nur zum vierten Messzeitpunkt einen geringfügigen Verlust.



**Abbildung 28:** DPOAE-Ergebnisse eines 10-jährigen Patienten nach wiederholten Cisplatin Chemotherapiezyklen. Die SNR in dB sind in Tief- (blau) und Hochtonbereich (grün) zu den Messzeitpunkten 0,1,2 und 3 dargestellt.

## 4 Diskussion

Die Chemotherapie mit Cisplatin besitzt einen hohen Stellenwert in der modernen Therapie von Tumorerkrankungen im Kindesalters. Vor allem die Behandlung von Osteosarkomen, Hirntumoren, Neuroblastomen und Keimzelltumoren ist hervorzuheben. Neben der Verbesserung der Überlebensrate der Patienten führt eine Therapie zu bekannten dosislimitierenden Nebenwirkungen. Eine häufig auftretende Nebenwirkung ist aus pädaudiologischer Sicht die toxische Wirkung auf das Innenohr. Von einer Schädigung durch Cisplatin sind im Innenohr zunächst die basokochleären äußeren Haarzellen betroffen. Dies manifestiert sich als ein bilateraler, progressiver und irreversibler Hörverlust der hohen Frequenzen > 8 kHz (Stark und Mitarbeiter, 1999; Schweitzer und Mitarbeiter, 1993; Rybak und Mitarbeiter, 2007). Viele der jungen Patienten befinden sich während der Chemotherapie in der Phase des Spracherwerbs. Demzufolge kann für diese Kinder eine Hochtonschwerhörigkeit zu weitreichenden Beeinträchtigungen ihrer sprachlichen, intellektuellen und sozialen Entwicklung führen. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Evaluierung eines neuen diagnostischen Verfahrens zur Früherkennung von Hörstörungen im Hochtonbereich bei Kindern und jungen Erwachsenen während einer Chemotherapie. Im Gegensatz zu herkömmlichen DPOAE-Messplätzen, die einen Frequenzbereich bis zu 6 kHz überprüfen, erfolgte in dieser Arbeit die Bewertung von DPOAE's im Hochtonbereich bis 18 kHz. Im Rahmen der Studie wurden die DPOAE-Messungen und die Tonaudiometrie bis 16 kHz bei jedem Patienten vor Beginn der Chemotherapie sowie nach jedem Therapiezyklus durchgeführt. Im Mittelpunkt der Arbeit stehen die Messergebnisse der Patienten, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhielten. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Patienten, die eine Chemotherapie mit Vincristin und eine antibiotische Behandlung mit Amnioglykosiden bekamen, beurteilt.

## **4.1 Patienten unter Cisplatin-Therapie**

### **4.1.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz**

Die Auswertungen der Hochtton-DPOAE's bei 22 Patienten unter einer Cisplatin-Chemotherapie zeigten bereits nach dem ersten Therapiezyklus einen signifikanten Abfall ( $p < 0,05$ ) der DPOAE-Amplituden verglichen zu den Ergebnissen vor Therapiebeginn. Dabei waren insbesondere die Frequenzen des Hochttonbereichs von 10 kHz bis 16 kHz von der Amplitudenabnahme betroffen. Hingegen war im Tiefttonbereich nach dem ersten Therapiezyklus nur eine geringfügige Abnahme der SNR erkennbar. Unter der Annahme, dass die Schäden der äußeren Haarzellen durch Cisplatin zuerst im basalen Anteil der Kochlea lokalisiert sind, haben diese Ergebnisse eine prognostische Bedeutung.

Die Beobachtungen stehen im Einklang mit zahlreichen Studien, die belegen konnten, dass ein Hörverlust durch Cisplatin vor allen die hohen Frequenzen betrifft und sich der Hörverlust in einer Abnahme der DPOAE's nachweisen lässt (Zorowka und Mitarbeiter, 1993; Mulheran und Degg, 1998; Ress und Mitarbeiter, 1999; Stavroulaki und Mitarbeiter, 2001; Biró und Mitarbeiter, 2006; Dhooge und Mitarbeiter, 2006; Knight und Mitarbeiter, 2007; Reavis et al., 2008, 2011; Dille und Mitarbeiter, 2010; Abujamra und Mitarbeiter, 2013; Daud und Mitarbeiter, 2014). Alle der vorgenannten Arbeiten basieren jedoch auf DPOAE-Messungen, die an herkömmlichen Messplätzen durchgeführt wurden und überwiegend ein Frequenzspektrum von 1 kHz bis 8 kHz (vereinzelt bis 10 kHz bzw. 14 kHz) untersuchten. Da die vorliegende Untersuchung der DPOAE-Messung an pädiatrischen Patienten während der Chemotherapie erstmalig den Hochttonbereich bis 16 kHz erfasst, sind aktuell keine Daten zum direkten Vergleich der Ergebnisse des Hochttonbereichs verfügbar. Ein Vergleich der Resultate wird ebenfalls durch die unterschiedlichen Studienaufführungen erschwert. Bereits für die Patientenkollektive ergeben sich Abweichungen, da viele Autoren ihre Beobachtungen nicht an Kindern, sondern an erwachsenen Patienten durchführten. Wie bereits einführend erläutert, besteht nachweislich für junge Patienten (insbesondere Kinder unter 5 Jahren) ein

wesentlich höheres Risiko einer cisplatinbedingten Ototoxizität als bei älteren Patienten (Li und Mitarbeiter, 2005; Coradini und Mitarbeiter, 2007). Darüber hinaus wurden die DPOAE's häufig nur vor Beginn der Therapie und dann einmalig nach Abschluss der gesamten Therapie gemessen. In der vorliegenden Studie wurden nach jedem Chemotherapiezyklus die DPOAE-Messwerte erhoben. Weitere Abweichungen bestehen bezüglich der Durchführung der audiologischen Tests und der Auswertung der Messergebnisse. So bewerteten z. B. Ress und Mitarbeiter (1998) sowie Dhooge und Mitarbeiter (2006) DPOAE-Amplituden über 3 dB als ein valides Messergebnis, während in dieser Studie erst ein Emissionswert über 6 dB als ein positives OAE-Signal gewertet wurde. Gleichwohl besteht in der Literatur Einigkeit darüber, dass mit dem Monitoring eines ototoxischen Schadens im Hochtonbereich begonnen werden sollte und ein zuverlässiges Verfahren zur Früherkennung von Hörverlusten im Hochtonbereich durch Cisplatin verfügbar sein müsste (Stavroulaki und Mitarbeiter, 2002; Knight und Mitarbeiter, 2007; Brock und Mitarbeiter, 2012).

Stavroulaki und Mitarbeiter (2002) gehören zu den ersten Autoren, die sich gezielt der DPOAE-Untersuchung an Kindern mit cisplatinhaltiger Chemotherapie widmeten und Verlaufsmessungen nach jedem Therapiezyklus anstellten. Ihre DPOAE-Messungen beinhalten einen Frequenzbereich von 1 kHz bis 8 kHz und die ersten Messungen nach der Therapie zeigten eine Abnahme der Emissionen für die Frequenzen >4 kHz. Verglichen mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit werden von Stavroulaki und Mitarbeiter (2002) nur der tiefe Frequenzbereich erfasst. Dennoch hat die Studie einen vergleichbaren Versuchsaufbau und ihre Ergebnisse sind richtungsweisend, was das Monitoring der Hochtonschwerhörigkeit bei jungen Chemotherapiepatienten angeht. Mit der Studie von Reavis und Mitarbeitern (2011) wurde die DPOAE-Messung von 1 kHz bis 10 kHz an Cisplatin-Patienten untersucht. Erneut wurde der Beginn eines Hochtonhörverlustes im Bereich der hohen Frequenzen, in diesem Fall bis 10 kHz, bestätigt. Eine DPOAE-Messung bis einschließlich 14 kHz führten Dille und Mitarbeiter (2010) durch und verdeutlichten damit erneut, dass OAE-Signale in den höchsten messbaren Frequenzen nach der Therapie den größten Amplitudenabfall aufzeigen. Die Patientenkollektive der Studien von Reavis und Mitarbeitern (2011) sowie Dille und Mitarbeitern (2010)

bestanden aus erwachsenen Patienten zwischen 51 bis 79 Jahren. Allerdings besitzen die DPOAE-Ergebnisse bei Patienten >50 Jahre eine eingeschränkte Aussagekraft, da bei diesen Patienten häufig durch altersphysiologische Prozesse eine Presbyakusis zu einem zusätzlichen Hörverlust im Bereich der hohen Frequenzen führt (Ress und Mitarbeiter, 1998). Diese Aussage wird zusätzlich durch die Erkenntnisse von Reavis und Mitarbeitern (2008) bestätigt. Die Autoren stellten fest, dass die Sensitivität der DPOAE-Messung bei Patienten, die bereits vor der Exposition durch ototoxische Medikamente einen Hörverlust durch Presbyakusis, Lärm oder ototoxische Substanzen aufwiesen, reduziert war. Im Gegensatz dazu ist die Früherkennung eines Hörverlustes mittels DPOAE's aussagekräftiger bei Patienten, die vor Exposition mit ototoxischen Medikamenten keinen Hörverlust aufweisen. Da Kinder erwartungsgemäß geringere vorbestehende Hörschäden zeigen, empfehlen die Autoren die DPOAE-Messungen zum Nachweis von Innenohrschädigungen durch eine platinhaltige Chemotherapie insbesondere bei dieser Patientengruppe.

Mit dem neuen Analyseverfahren war es erstmals möglich, DPOAE's mit stabilen SNR bis in den Hochtonbereich zu messen. Eine objektive Beurteilung der kochleären Funktion wurde so ermöglicht. Die Messmethode ist dabei subjektiven Verfahren überlegen, deren Einsatz bei Patienten mit eingeschränkter Mitarbeit (z. B. kleinen Kindern) limitiert ist (Kap. 4.1.2 Tonaudiometrie). Zusätzlich handelt es sich bei den Chemotherapiepatienten meist um Patienten in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand und damit um Patienten mit geringer Compliance. Da die Messung wenig zeitintensiv ist und auch ohne die Mitarbeit des Patienten durchgeführt werden kann, ist eine wichtige Voraussetzung zur Anwendung in der Kinderonkologie. Nur beim Vorliegen einer Mittelohrpathologie kann die DPOAE-Messung nicht durchgeführt werden (Dhooge und Mitarbeiter, 2006; Knight und Mitarbeiter, 2007).

Nach dem ersten Therapiezyklus zeigte sich ein signifikanter Abfall der Emissionen im Hochtonbereich. Für Frequenzen >14 kHz befinden sich die DPOAE's unter dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal. Ebenso für die Patientengruppe mit Messzeitpunkt nach dem zweiten Zyklus sind keine positiven DPOAE-Signale über 14 kHz messbar. Die Emissionswerte der Patienten vor Beginn der ototoxischen

Therapie befinden sich ab 14,5 kHz über dem Grenzwert von 6 dB. Diese Resultate werfen die berechnete Frage auf, ob ein routinemäßiges Screening des Hochtonbereichs für 14 kHz bis 16 kHz trotz der geringen Emissionen notwendig ist. Im Gegensatz zu den Resultaten der gesamten Patientengruppe erscheint allerdings das Monitoring bis in den Hochtonbereich für eine individuelle Verlaufsmessung einzelner Patienten als durchaus sinnvoll. Vornehmlich für Kinder, die stabile und hohe Emissionen im Hochtonbereich vor Beginn der Therapie aufweisen, ist es äußerst relevant, das Monitoring der hohen Frequenzen fortzuführen. Die Kinder profitieren von einem DPOAE-Monitoring, welches sich an ihren höchsten messbaren Emissionen orientiert. In der vorliegenden Arbeit wurde zudem versucht, von jedem Patienten eine DPOAE-Messung (sowie eine vollständige audiologische Untersuchung) vor Beginn der Chemotherapie zu erheben. Grewal und Mitarbeiter (2010) sowie Gurney und Mitarbeiter (2012) unterstützen die Bedeutung der Erhebung von audiologischen Vorbefunden, da diese zu einer Verbesserung der Aussagekraft der DPOAE-Messung führen. Vorbestehende Hörverluste, wie zum Beispiel durch Lärmbelastung oder vorangegangene ototoxische Behandlungen (verbunden mit einer Abnahme der Emissionen im Hochtonbereich) können im Vorfeld dokumentiert werden. Der Vergleich der Messungen nach jedem Therapiezyklus mit den Befunden vor Therapie ermöglicht somit eine differenzierte Aussage über die potentielle Entwicklung eines neuen ototoxischen Hörverlustes.

Nach dem zweiten Chemotherapiezyklus war in der vorliegenden Studie eine vermehrte Abnahme der Amplituden vor allem im Tieftonbereich festzustellen. Zwischen 4 kHz bis 6 kHz zeigte sich die stärkste Amplitudenabnahme. Der Unterschied der DPOAE-Amplituden vor Therapie und der Patienten nach dem zweiten Zyklus betrug 6 dB. Demgegenüber wurde nach dem ersten Zyklus lediglich eine Differenz von 2 dB zwischen den Gruppen ermittelt. Diese Tendenz könnte dafür sprechen, dass sich eine Progression der ototoxischen Schädigung der äußeren Haarzellen bereits nach weiter apikal abzeichnet und ein beginnender Hörverlust im Bereich der tiefen Frequenzen angezeigt wird. Bestätigt wird dies von Biró und Mitarbeitern (2006). Die Autoren führten DPOAE-Messungen (0,7 kHz bis 8 kHz) an erwachsenen Patienten nach einer Cisplatin-Therapie durch und

dokumentierten signifikante Amplitudenverluste für die Frequenzen 1, 5, 2 und 3 kHz. Außerdem stellten sie einen Zusammenhang zwischen der kumulativen Cisplatin-Gesamtdosis und den betroffenen Frequenzen fest. Ein signifikanter Hörverlust in den tiefen Frequenzen trat vornehmlich bei kumulativen Dosen  $>400 \text{ mg/m}^2$  auf.

Interessanterweise wurden nach dem zweiten Zyklus im Hochtonbereich Emissionen auf einem vergleichbaren Niveau wie nach dem ersten Zyklus gemessen. Eine erwartete weitere Abnahme der Emissionen im Hochtonbereich nach dem zweiten Therapiezyklus bestätigte sich nicht. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings die niedrige Patientenzahl berücksichtigt werden, da nach dem zweiten Zyklus nur die Hälfte der vorherigen Patienten gemessen werden konnten. Zudem sollte der Allgemeinzustand der Patienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten in die Beurteilung einbezogen werden. Durch den persönlichen Umgang mit den jungen Patienten und ihren Angehörigen konnte nach dem ersten Chemotherapiezyklus beobachtet werden, dass sich die Kinder überwiegend in einem sehr geschwächten, unruhigen und ängstlichen Allgemeinzustand befanden. Nach dem zweiten Therapiezyklus zeigte sich, dass es vielen Kindern besser ging und sie sich mit ihrer Diagnose und der Chemotherapie auseinandergesetzt hatten. Natürlich litten einige von ihnen auch zu diesem Messzeitpunkt an den Nebenwirkungen der Chemotherapie. Diese Beobachtungen der Untersucher sind rein subjektiv, dennoch könnten sie die Ergebnisse beeinflussen. Gegenwärtig sind keine vergleichbaren Studien vorhanden, die diese Beobachtungen bestätigen können.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist auf die Besonderheiten bei der Durchführung dieser Studie hinzuweisen. Wie bereits erwähnt konnten nicht zu jedem Messzeitpunkt die Ergebnisse einer gleichbleibenden Patientenzahl erhoben werden. Aufgrund des individuellen Gesundheitszustandes der Patienten nach der Chemotherapie-Verabreichung waren nicht alle Kinder in der Lage, an den Messungen teilzunehmen. Bei vereinzelten Patienten lag zum Zeitpunkt der Messung eine Mittelohrentzündung vor; und demzufolge konnte die DPOAE-Messung nicht durchgeführt werden. Außerdem führten die Auswirkungen der



Chemotherapie dazu, dass ein festes zeitliches Intervall zwischen Gabe der Chemotherapie und der darauffolgenden DPOAE-Messung nicht immer eingehalten werden konnte. In einer Studie von Reavis und Mitarbeitern (2011) mit einem vergleichbaren Untersuchungsablauf sollten die Verlaufsmessungen jeweils innerhalb von 24 Stunden nach der Cisplatingabe erfolgen. Jedoch wird von ihnen ebenfalls beschrieben, dass dieses Zeitintervall nicht immer einzuhalten war und die Patienten häufig erst zwei bis vier Tage nach der Behandlung untersucht wurden.

Aus der Cisplatin-Gruppe erhielten sechs Patienten, die an einem Hirntumor erkrankt waren, im Rahmen ihrer Behandlung eine Cisplatin-Chemotherapie mit zusätzlicher Radiotherapie des Schädels oder einer Operation am Schädel und Gehirn. Anhand eines Steckbriefs wurden in dieser Studie für jeden Patienten die Diagnose und das jeweilige Therapieregime erfasst (s. Anhang). Die erhobenen Informationen wurden vor allem für Patienten mit stark abweichenden Messergebnissen herangezogen, um mögliche Zusammenhänge zu erklären (s. Sonderfälle Kap. 4.3). Patienten mit einer Radiotherapie oder Schädeloperation wurden nicht aus der Gruppe der Cisplatin-Patienten ausgeschlossen. Wie bereits in einigen Studien festgestellt wurde, kann eine Radiotherapie jedoch zur Potenzierung der Ototoxizität führen (Jereczek- Fossa und Mitarbeiter, 2003; Hua und Mitarbeiter, 2008, Warriar und Mitarbeiter, 2012). Dabei ist die Cochlea, im Gegensatz zum Gehirn oder den Hörnerven, besonders sensibel für die Effekte einer Radiotherapie (Merchant und Mitarbeiter, 2006). Böhne und Mitarbeiter (1985) stellten außerdem fest, dass die basalen Anteile der Cochlea empfindlicher auf Strahlung reagieren als die apikalen Anteile. Somit ist die Entwicklung einer Hochtonschwerhörigkeit im basalen Anteil begünstigt. Zudem spielt die Reihenfolge von Radio- und Chemotherapie eine Rolle für das Ausmaß der Ototoxizität (Miettinen und Mitarbeiter, 1997; Kortmann und Mitarbeiter, 2000). Kortmann und Mitarbeiter (2000) untersuchten Patienten, die aufgrund eines Medulloblastoms behandelt wurden. Sie stellten bei 34% der Patienten, die zunächst eine Radio- und anschließend eine Chemotherapie erhielten, einen ototoxischen Effekt fest. Demgegenüber zeigten nur 10% der Patienten, die zuerst mit einer Chemo- und danach mit einer Radiotherapie behandelt wurden, einen ototoxischen Effekt. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Strahlendosis und der Entwicklung einer Ototoxizität (Hua und Mitarbeiter, 2008,

Warrier und Mitarbeiter, 2012). Aus der Studie von Jereczek- Fossa und Mitarbeitern (2003) ging hervor, dass ein Hörverlust durch eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie komplizierter verläuft und eine konduktive, sensorineurale, retrocohleäre und häufig asymmetrische Komponente zeigt. Insbesondere kann eine Verschlechterung des Hörvermögens auch Jahre nach der Strahlentherapie anhalten (Hua und Mitarbeiter, 2008). Die Erkenntnisse aus den genannten Studien verdeutlichen, dass Patienten mit einer Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie als eine gesonderte Patientengruppe betrachtet werden sollten und für sie insbesondere eine Langzeitverlaufsmessung zu veranlassen ist. In gleicher Weise sollten Patienten mit einer vorangegangenen Schädeloperation und anschließender Cisplatin-Therapie als eine separate Patientengruppe betrachtet werden. Durch den operativen Eingriff am Gesichtsschädel kann die Entwicklung eines möglichen Lärmtraumas begünstigt werden und somit zu einer Potenzierung des Hörverlustes führen. In der Literatur wurde dieser Zusammenhang bisher wenig untersucht. Derzeitig ist keine Studie vorhanden, die sich explizit mit der Lärmbelastung durch eine Schädeloperation auseinandersetzt. Jedoch trafen Steyger und Mitarbeiter (2010) in ihrer Studie die Aussage, dass bereits ein moderater Lärmpegel ( $>80$  dB/SPL) zu einer Verstärkung der Ototoxizität führt und ein größeres Ausmaß der permanenten Hörschwellen-Änderung zur Folge hat.

Eine vergleichbare Schwierigkeit ergibt sich bei Patienten, die im Verlauf ihrer Tumorbehandlung mit Aminoglykosid-Anitbiotika therapiert werden. Häufig ist eine intensive Supportivtherapie mit Aminoglykosiden hinsichtlich des individuellen Krankheitsverlaufs unverzichtbar. Für die gemeinsame Verabreichung von Cisplatin und Aminoglykosiden ist ebenfalls eine Verstärkung des ototoxischen Effekts nachgewiesen (Stark und Mitarbeiter, 1999; Schacht und Mitarbeiter, 2012). Um den synergistischen Effekt dieser Medikamente zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie großen Wert auf eine eindeutige Gruppenzuordnung der Patienten und ihrer jeweiligen Therapie gelegt. In die Gruppe der Cisplatin-Patienten wurden ausschließlich jene Patienten eingeschlossen, die Cisplatin als einziges ototoxisches Medikament erhielten und nicht mit Aminoglykosiden behandelt wurden. Ebenso umfasste die Vincritsin-Gruppe lediglich Patienten mit einer Vincristin-Chemotherapie. In der Gruppe der Patienten unter Vincristin- und Aminoglykosid-

Therapie wurden jene Patienten zusammengefasst, die im Verlauf ihrer Behandlung mit beiden Medikamenten therapiert wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgte ohne Berücksichtigung der kumulativen Gesamtdosen der jeweiligen Medikation. Da die Patienten häufig sehr unterschiedliche Dosen erhielten, wäre eine sinnvolle Zuordnung entsprechend der Dosis nicht möglich gewesen, weil sich daraus sehr niedrige Fallzahlen ergeben hätten. Generell erscheint eine Auswertung der DPOAE-Ergebnisse in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtdosis interessant und könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein, wenn eine ausreichende Fallzahl der Patienten gegeben ist.

#### **4.1.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz**

Neben den otoakustischen Emissionen wurde für jedes Kind und nach jedem Therapiezyklus die Hörschwelle von 0,5 kHz bis 16 kHz mithilfe eines Hochtonaudiometers bestimmt. Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit ausführlich dargestellt, wurden nach dem ersten Zyklus Cisplatin signifikante Hörverluste ( $p < 0,05$ ) im Bereich von 10 kHz bis 16 kHz ermittelt. Im Vergleich zu den hohen Frequenzen konnte für den Hauptsprachbereich stets eine Normakusis registriert werden, wohingegen für Frequenzen ab 6 kHz nach dem ersten Therapiezyklus eine Zunahme des Hörverlusts zu verzeichnen war. Die Hörschwellen nach dem ersten und zweiten Zyklus unterschieden sich nur geringfügig. Die beobachteten Werte weisen eine Übereinstimmung mit den DPOAE-Ergebnissen auf. Beide Messverfahren detektierten eine Abnahme der DPOAE-Amplituden bzw. der Hörschwelle für die Frequenzen des Hochtonbereichs, während für den Tieftonbereich nach dem ersten Zyklus nur marginale Veränderungen messbar waren. Ein Vergleich der Messergebnisse verdeutlicht jedoch, dass bei der DPOAE-Messung bereits ab 8 kHz eine hochsignifikante Abnahme der Emissionen nachweisbar ist ( $p < 0,05$ ), während die Werte der Hochtonaudiometrie bei 8 kHz keine signifikante Hörschwellenveränderung ergaben. Signifikante Unterschiede der Messergebnisse vor Therapiebeginn und nach dem ersten Zyklus sind anhand der

Hochtonaudiometrie erst ab 10 kHz festzustellen. Außerdem weisen die DPOAE-Messwerte bei 13,5 kHz und 16 kHz hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) auf, wohingegen die Ergebnisse der Tonaudiometrie lediglich signifikante Differenzen ( $p < 0,05$ ) aufzeigen. Für beide Messverfahren besteht jedoch die übereinstimmende Tendenz mit einer Abnahme der Messwerte für den Frequenzabschnitt von 12 kHz bis 14 kHz. In der Literatur finden sich Studien, die ebenfalls eine Übereinstimmung der Sensitivität der DPOAE-Messungen und der Hochtonaudiometrie belegen (Ress und Mitarbeiter, 1998; Dhooge und Mitarbeiter, 2006). Dennoch bleibt für die Resultate der genannten Autoren wiederum zu berücksichtigen, dass sie ausschließlich DPOAE-Messungen bis 8 kHz durchführten und diese mit Tonaudiogrammen bis 16 kHz verglichen. Jedoch lassen die Messergebnisse einiger Patienten der vorliegenden Studie erkennen, dass die DPOAE-Ergebnisse nicht in jedem Fall zeitgleich mit den Tonaudiogrammen übereinstimmen. Bei diesen Patienten wurde ein beginnender Hörverlust durch die platinhaltige Therapie zunächst ausschließlich in einem Rückgang der DPOAE-Amplituden registriert, wohingegen im Tonaudiogramm noch keine Schwellenveränderung zu messen war. Erst beim darauffolgenden Messzeitpunkt wurde in der Tonaudiometrie bis 16 kHz ein vergleichbarer Hörverlust dokumentiert. Wenn dieser Unterschied der DPOAE-Amplituden auf die cisplatininduzierte Schädigung der äußeren Haarzellen zurückzuführen ist, könnte daraus gefolgert werden, dass die DPOAE-Amplituden eine Veränderung aufweisen noch bevor sich im Hochtonaudiogramm ein messbarer Hörverlust zeigt. Diese Annahme wird durch die Arbeiten von Al-Noury und Mitarbeitern (2011) und Stavroulaki und Mitarbeitern (2001) bekräftigt. In ihren Studien verglichen sie die DPOAE-Messungen (1 kHz bis 8 kHz) mit der Tonaudiometrie (0,25 kHz bis 8 kHz) zur Früherkennung eines Hörverlustes bei jungen Chemotherapiepatienten. Sie stellten fest, dass mit DPOAE-Messungen die Erkennung des Hörverlusts frühzeitiger gelang.

Allerdings sind die Daten aus verfügbaren Publikationen nicht einheitlich. Nach Knight und Mitarbeitern (2007), Almeida und Mitarbeitern (2008) und Abujamra und Mitarbeitern (2013) weist die Hochtonaudiometrie eine höhere Sensitivität auf als die DPOAE-Messung (bis 8 kHz). Bei der Beurteilung der herkömmlichen Reintonaudiometrie (0,25 kHz bis 8 kHz) besteht wiederum allgemeiner Konsens.

Die Mehrzahl der Studien stimmen darin überein, dass diese der DPOAE-Messung deutlich unterlegen ist (Knight und Mitarbeiter, 2007; Dille und Mitarbeiter, 2010; Al-Noury und Mitarbeiter, 2011; Brock und Mitarbeiter, 2012; Abujamra und Mitarbeiter, 2013).

Anhand der vorliegenden Resultate werden die Nachteile und die Grenzen subjektiver Messverfahren (Audiometrie) gegenüber objektiven Verfahren (DPOAE-Messung) nochmals verdeutlicht. Für die DPOAE-Messung besteht keine Abhängigkeit von der aktiven Mitarbeit des Patienten. Da sich die jungen Patienten zum Teil in einem reduzierten Gesundheitszustand befanden, war die Erstellung eines aussagekräftigen Audiogramms nicht zu jedem Zeitpunkt möglich. Beahan und Mitarbeiter (2012) weisen ebenfalls auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Hochtonaudiometrie bei Kindern hin. Sie evaluierten die Rate der falsch-positiven Diagnosen durch die Hochtonaudiometrie (8 kHz bis 16 kHz) an drei verschiedenen Altersgruppen (Gruppe 1= 4 bis 6 Jahre, Gruppe 2= 7 bis 9 Jahre, Gruppe 3= 10 bis 13 Jahre). Dabei waren die meisten falsch-positiven Ergebnisse bei den jüngsten Kindern zu verzeichnen. Knight und Mitarbeiter (2007) empfehlen ebenfalls, eine Hochtonaudiometrie erst bei Kindern über 5 Jahre anzuwenden.

## **4.2 Patienten unter Vincristin-Therapie**

### **4.2.1 DPOAE-Messungen bis 16 kHz**

Bei 13 Patienten hatte die Vincristin-Therapie keinen Einfluss auf die Ergebnisse der DPOAE-Messungen. Im Hochtonbereich waren die Werte nach dem ersten Zyklus unverändert auf dem Ausgangsniveau vor Therapie nachweisbar und lagen damit stets über dem Grenzwert für ein positives OAE-Signal. Überraschenderweise übertrafen die Werte, gemessen für die Frequenzen 14 bis 16 kHz, nach dem ersten Zyklus sogar die Messergebnisse der Referenzgruppe. Eine marginale Abnahme der DPOAE-Werte um 2 dB war nach dem zweiten Zyklus für die Frequenzen 14 kHz bis 16 kHz erkennbar. Im Tieftonbereich wurden im Vergleich zur Referenzgruppe für

beide Gruppen sogar bessere Emissionswerte gemessen. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte allerdings die geringe Fallzahl zum zweiten Messzeitpunkt (n=6) beachtet werden. Die Resultate der DPOAE-Messungen bis 16 kHz verdeutlichen, dass kein Hinweis auf eine Abnahme der Emissionen nach einer Vincristin Therapie gefunden wurde. Somit wurde kein Hörverlust detektiert. Diese Befunde stimmen mit der verfügbaren Literatur zu diesem Thema überein. Eine Therapie mit Vincristin ist vornehmlich mit neurotoxischen Nebenwirkungen wie einer peripheren Polyneuropathie assoziiert (Kaplan und Wiernik, 1982; McCarthy und Mitarbeiter, 1992, Riga und Mitarbeiter, 2006). Die Untersuchungen von Riga und Mitarbeitern (2006) konnten ebenfalls keine ototoxische Wirkung bei jungen Patienten unter einer Vincristin-Therapie nachweisen. Dennoch existieren vereinzelt Falldarstellungen, welche einen bilateralen sensorineuralen Hörverlust bei Patienten unter einer hochdosierten Vincristin-Behandlung (2-2,5 mg/m<sup>2</sup>) ermittelten (Lugassy und Mitarbeiter, 1996, Moss et al., 1999; Aydogdu und Mitarbeiter, 2000). Aktuellere Fallberichte sind derzeit nicht verfügbar. Wie oben beschrieben wurden nach dem ersten Behandlungszyklus für die Frequenzen des Tieftonbereichs und selektiv für 14 kHz bis 16 kHz sogar höhere Emissionswerte gemessen. Leider liegen zu diesen Befunden keine vergleichbaren Angaben in der Literatur vor.

#### **4.2.2 Tonaudiometrie bis 16 kHz**

Die Ergebnisse der Tonaudiometrie bis 16 kHz bei Patienten unter einer Vincristin-Therapie weisen Übereinstimmungen mit den Messwerten der DPOAE-Messungen auf. Dementsprechend war nach dem ersten Therapiezyklus bei jenen 14 Patienten kein Einfluss auf die Hörschwellen der Hochtonaudiometrie zu verzeichnen. Analog zu den Werten der DPOAE Messung waren nach dem ersten und zweiten Zyklus die Hörverluste geringer als vor Therapiebeginn. Die Resultate einer vergleichbaren Studie von Riga und Mitarbeitern (2006) bestätigten die Beobachtungen der vorliegenden Studie. Die Autoren konnten bei Kindern während einer Vincristin-Chemotherapie nach dem vierten Zyklus keine Veränderungen in der

Tonaudiometrie nachweisen. Allerdings wurde in der Arbeit von Riga und Mitarbeitern (2006) mit der Tonaudiometrie nur ein Frequenzbereich von 0,25 kHz bis 8 kHz untersucht. Ein Vergleich mit den Ergebnissen des Hochtonbereichs ist somit nicht möglich. Derzeitig sind keine weiteren Arbeiten verfügbar, die sich mit der Hochtonaudiometrie im Rahmen einer Vincristin-Therapie beschäftigen. Wie im vorangehenden Abschnitt bereits dargestellt, konnte die Mehrzahl der Studien keine ototoxische Wirkung von Vincristin nachweisen (Kaplan und Wiernik, 1982; McCarthy und Mitarbeiter, 1992, Riga und Mitarbeiter, 2006). Die Gruppe der Patienten, befindlich nach dem zweiten Behandlungszyklus, zeigte einen stärkeren Hörverlust bei 14 kHz sowie eine Zunahme des Standardfehlers im Gegensatz zu den anderen Gruppen. In diesem Zusammenhang sollte auf die geringe Fallzahl der Patienten nach dem zweiten Zyklus (n=6) hingewiesen werden.

### **4.3 Patienten unter Aminoglykosid- und Vincristin-Therapie**

Die Auswertungen der Hochton-DPOAE's bei sechs Patienten nach einer antibiotischen Behandlung mit Aminoglykosiden zeigte insgesamt nur eine geringfügige Abnahme der DPOAE-Amplituden (im Vergleich zu den Ergebnissen vor Therapie). Die Abnahme der Emissionen war vornehmlich für die Frequenzen des Hochtonbereichs  $f_2=10$  kHz bis 13 kHz nachzuweisen. Für die Frequenzen des Tieftonbereichs ergaben die DPOAE-Messungen nach der Behandlung vergleichbare Ergebnisse wie vor Beginn einer ototoxischen Therapie. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte die niedrige Fallzahl (n=6) dieser Patientengruppe berücksichtigt werden. In zahlreichen Studien wird die toxische Wirkung durch Aminoglykoside auf das Innenohr nachgewiesen (Federspil, 1979; Warchol und Mitarbeiter, 2010; Schacht und Mitarbeiter, 2012). Dabei werden, ähnlich der ototoxischen Auswirkung durch Cisplatin, zuerst die äußeren Haarzellen des basalen Anteils der Cochlea beschädigt. Dies zeigt sich demzufolge in einem Hörverlust in den hohen Frequenzen (Rybak und Ramkumar, 2007; Schacht und Mitarbeiter, 2012). Zur Früherkennung eines Hörverlustes durch die antibiotische Therapie mit Aminoglykosiden werden derzeit vor allem die Reintonaudiometrie und

DPOAE-Messungen (2 kHz bis 8 kHz) eingesetzt (Al-Malky und Mitarbeiter, 2014). Daud und Mitarbeiter (2014) führten DPOAE Messungen (1 kHz bis 10 kHz) zur Früherkennung eines ototoxischen Effekts durch das Aminoglykosid-Antibiotikum Streptomycin zu verschiedenen Therapiezeitpunkten an Tuberkulose Patienten durch. Dabei ermittelten die Autoren insbesondere für die höchsten Frequenzen (9 kHz und 10 kHz) einen deutlichen Hörverlust. Darüber hinaus bestätigten die Autoren die höhere Sensitivität der DPOAE-Messung zur Feststellung eines Hörverlustes durch Aminoglykoside im Vergleich zur Reintonaudiometrie.

Die Resultate der vorliegenden Studie lassen allerdings nur eine marginale Abnahme der Emissionen im Hochtonbereich erkennen. Diese Beobachtung steht jedoch im Einklang mit den Erkenntnissen von Rybak und Ramkumar (2007). Die Autoren postulieren, dass der ototoxische Effekt nach einer erstmaligen Behandlung mit Aminoglykosiden nicht nachweisbar ist. Dagegen wurde eine ausgeprägte Anfälligkeit für ototoxische Schäden bei Patienten nachgewiesen, welche bereits mehrfach mit Aminoglykosiden behandelt wurden (Rybak und Ramkumar, 2007). Aufschlussreich ist ebenfalls die Erkenntnis, dass die Wirkstoffe der Aminoglykoside auch sechs Monate nach der Verabreichung noch in den äußeren Haarzellen persistieren können und eine wiederholte Gabe dieser der Antibiotika zu einer Verstärkung der Schädigung führt (Dulon und Mitarbeiter, 1993). Die Resultate der vorliegenden Studie und der genannten Autoren verdeutlichen, dass eine DPOAE-Messung durchaus zur Erkennung von ototoxischen Hörschäden durch Aminoglykoside geeignet ist, jedoch ein Hörverlust möglicherweise erst nach mehrmaligen Anwendungen nachweisbar ist.

## **4.4 Sonderfälle**

Im Verlauf der Datenerhebung fielen einige Patienten durch abweichende Befunde auf. Aus diesem Grund wurden im Kapitel Sonderfälle exemplarisch drei Patientenfälle vorgestellt. Dabei wurde zwischen Patienten mit besonders instabilen DPOAE-Werten und Patienten mit fortwährend stabilen Messwerten unterschieden.



Der erste aufgeführte Fall einer 14-jährigen Patientin mit einem Osteosarkom verdeutlicht, dass sich bereits nach dem ersten Behandlungszyklus mit Cisplatin ein ausgeprägter Hörverlust im Hochtonbereich manifestieren kann. In ihrem Fall ergaben die DPOAE-Messwerte einen hochsignifikanten Abfall ( $p < 0,001$ ) der Emissionen der hohen Frequenzen; im Tieftonbereich waren die Emissionen vergleichsweise stabil. Der zweite Fall befasst sich mit einem 10-jährigen Patienten, welcher aufgrund eines Medulloblastoms mit hohen Cisplatindosen therapiert wurde. Die drei Verlaufsmessungen lassen eine progrediente Abnahme der DPOAE-Amplituden erkennen, beginnend im Hochtonbereich und mit einer deutlichen Progression zu den tiefen Frequenzen. Demgegenüber stehen die Ergebnisse des dritten vorgestellten Falles eines 10-jährigen Patienten, welcher aufgrund eines Optikusglioms wiederholt mit hochdosierten Cisplatin-Applikationen behandelt wurde. Bei diesem Patienten waren im Untersuchungsverlauf kontinuierlich stabile DPOAE-Ergebnisse messbar. Dieser Fall illustriert, dass trotz einer hochdosierten Cisplatin-Therapie die DPOAE-Amplituden stabil und somit die Funktion der äußeren Haarzellen intakt bleiben kann. Für Patienten mit auffälligen DPOAE-Messergebnissen wurden anhand des Erhebungsbogens zusätzliche Informationen zur Diagnose, dem Therapieregime, der Begleitmedikation und einer eventuellen Radiotherapie oder Schädeloperation herangezogen (s. Anhang). Für diese Patienten wurde nachträglich die kumulative Gesamtdosis der Chemotherapeutika ermittelt. Aus der weiterführenden Recherche ging hervor, dass die 14-jährige Patientin aufgrund eines Osteosarkoms mit hohen Cisplatindosen (kumulative Gesamtdosis  $600 \text{ mg/m}^2$ ) behandelt wurde. Die Annahme, dass die hochdosierte Cisplatintherapie mit dem ausgeprägten Hörverlust dieser Patientin zusammenhängen, liegt nahe. Diese Beobachtung wird in der Literatur ebenfalls bestätigt (Li und Mitarbeiter, 2004, Reavis und Mitarbeiter, 2011). Im Gegensatz dazu stehen die Messwerte des 10-jährigen Patienten (dritte Fallstudie), welcher trotz wiederholter Cisplatin-Gaben (kumulative Gesamtdosis  $350 \text{ mg/m}^2$ ) keinen Hörverlust entwickelte. Die vorgestellten Patientenfälle veranschaulichen, wie sehr die Ausprägung einer Ototoxizität durch Cisplatin variieren kann und wie groß die individuellen Empfindlichkeitsunterschiede sind. Es wird deutlich, wie verschieden die Vulnerabilität der äußeren Haarzellen eines jeden Patienten ist. Wie schon in der

Einleitung ausführlich erläutert existieren eine Vielzahl von Faktoren, welche die Schwere einer Ototoxizität beeinflussen. Dazu zählen die kumulative Gesamtdosis, das Alter des Patienten und eine zusätzliche Strahlentherapie (Li und Mitarbeiter, 2001; Reavis und Mitarbeiter, 2008; Brock und Mitarbeiter 2012). Dennoch wird aufgrund der individuellen Toleranz unabhängig von den genannten Faktoren eine genetische Prädisposition vermutet (Jehanne und Mitarbeiter, 2009). So fanden Schmücker und Mitarbeiter (2009) ebenfalls heraus, dass die Ausprägung eines ototoxischen Hörverlustes selbst bei Patienten, welche eine identische Dosis Cisplatin erhalten haben, interindividuell verschieden ausfällt (Schmücker und Mitarbeiter, 2009). In diesem Zusammenhang soll ebenfalls auf den Einfluss der efferenten Innervation der äußeren Haarzellen hingewiesen werden. In aktuellen Studien wird vermutet, dass die efferenten Fasern aus den medialen Kernen des Nucleus olivaris superior die Aktivität der äußeren Haarzellen beeinflussen, da sie efferente Fasern zu den äußeren Haarzellen besitzen (Dallos und Mitarbeiter, 1997; Batta und Mitarbeiter, 2004; Wedemeyer und Mitarbeiter, 2013). Beim Verlust von apikalen äußeren Haarzellen ist es demnach möglich, dass die efferente Innervation aller äußeren Haarzellen nachlässt, um eine möglichst gute Adaption herzustellen. Dies würde dazu führen, dass noch vorhandene Emissionen aus basalen Bereichen stärker hervortreten, als dies noch vor der Chemotherapie war. Hierzu konnte keine Publikation gefunden werden, aber Einzelergebnisse aus dieser vorliegenden Studie lassen dies vermuten.

Weiterhin ist ein besonderes Augenmerk auf die Entwicklung des in der zweiten Fallstudie beschriebenen, fortschreitenden Hörverlust zu legen, welcher anhand der drei Verlaufsmessungen dokumentiert wurde. Die Zusatzinformationen des Fragebogens ergaben, dass der Patient bereits vor Beginn der Cisplatin-Therapie eine Strahlentherapie des Schädels sowie eine Schädeloperation erhalten hatte. Dabei ist für das Hörvermögen eine Kombinationstherapie mit Ganzhirnbestrahlung, Schädeloperation und Cisplatin besonders risikoreich (Jereczek- Fossa und Mitarbeiter, 2003; Hua und Mitarbeiter, 2008, Warrier und Mitarbeiter, 2012). Der Hörverlust des jungen Patienten nahm im Verlauf der Therapie zu und weitete sich auf die Frequenzen des Hauptsprachbereichs aus. Deshalb wurde in

Zusammenarbeit mit den Ärzten der Kinderonkologie die Therapie von Cisplatin auf das geringer ototoxisch wirkende Carboplatin umgestellt. Im Rahmen der Studie erfolgte zudem für vier weitere Patienten mit einem vergleichbaren Hörverlust eine Therapieumstellung von Cis- auf Carboplatin. Bei zwei Patienten wurde die Cisplatindosis reduziert, um dem Fortschreiten eines ototoxischen Hörschaden vorzubeugen. In der Studie von Knight und Mitarbeitern (2007) wurden ebenfalls die Cisplatindosen aufgrund der Ergebnisse von DPOAE's und Hochtonaudiometrie bei 10 Patienten verringert. Auch Lafay-Cousin und Mitarbeiter (2013) berichten über die Notwendigkeit einer Reduktion der Cisplatindosis oder Unterbrechung der Therapie für einige Patienten ihrer Studie. Generell gilt es aber, den erwünschten Therapieeffekt auf die maligne Erkrankung der Patienten durch eine Therapieumstellung oder Dosisreduktion nicht abzuschwächen (Fausti und Mitarbeiter, 2005; Brock und Mitarbeiter, 2012).

Die Kontrolluntersuchungen des vorgestellten Patienten nach der Therapieumstellung zeigten bei dieser Studie keine weitere Abnahme der DPOAE-Amplituden. Allerdings werden für alle Patienten nach Abschluss der Chemotherapie halbjährliche Nachuntersuchungen über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Für Kinder, welche nach Abschluss der Therapie keinen Hörverlust erfuhren wurde das Untersuchungsintervall auf jährliche Kontrollen ausgeweitet. Engmaschige audiologische Kontrollen mit Abständen zwischen drei und sechs Monaten wurden für Patienten mit ototoxischen Hörschäden durchgeführt. In der Literatur wird insbesondere für Patienten mit einer Kombinationstherapie (Radio- und Chemotherapie) eine regelmäßige Kontrolle über einen langen Zeitraum empfohlen (Warrier und Mitarbeiter, 2012). Eine Progredienz der Schwerhörigkeit bis nach Ende der Chemotherapie ist in etwa einem Drittel der Fälle zu erwarten (Al-Kathib und Mitarbeiter, 2010). Daher sollten die posttherapeutischen Nachuntersuchungen in den ersten zwei Jahren nach Chemotherapie halbjährliche Hörtests und nachfolgend jährliche Kontrollen umfassen (Weissenstein und Mitarbeiter, 2012, Einarsson und Mitarbeiter, 2014).

## 4.5 Ausblick

Die Resultate der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass bei den Patienten unter Cisplatin-Therapie bereits nach dem ersten Behandlungszyklus eine signifikante Abnahme der DPOAE-Amplituden im Hochtonbereich  $f_2=10$  kHz bis 16 kHz zu verzeichnen ist. Dabei ist zu erkennen, dass der ototoxische Prozess im Verlauf der Therapie insbesondere die OAE's des Hochtonbereichs betrifft, während die Emissionen im Tieftonbereich weitestgehend unveränderte Messwerte ergeben. Dem gegenüber ist für die Patienten unter Vincristin-Chemotherapie kein Einfluss auf die Ergebnisse der DPOAE-Messungen nachweisbar. Die Resultate zeichnen die DPOAE-Messung bis 16 kHz als ein Verfahren aus, welches frühzeitig ototoxische Schäden durch eine Cisplatin-Chemotherapie im Hochtonbereich detektiert. Daher könnte vorzugsweise für Kinder und Jugendliche während einer Behandlung mit Cisplatin ein begleitendes Monitoring mit DPOAE-Messungen im Hochtonbereich angewandt werden, um im Verlauf der Therapie eine Schädigung der äußeren Haarzellen frühestmöglich festzustellen. Mithilfe einer rechtzeitigen Diagnose kann gegebenenfalls die Therapie mit ototoxischen Substanzen modifiziert werden, bevor es bei den Patienten zu Defiziten in der Sprachentwicklung kommt. In diesem Zusammenhang erörtern Fausti und Mitarbeiter (2005) neue Behandlungsoptionen, die erst durch eine zuverlässige Früherkennung zur Verfügung stehen. Dazu zählen die Autoren die Umstellung der Therapie auf ein weniger ototoxisch wirksames Medikament, die vorübergehende Unterbrechung der Behandlung sowie eine Verringerung der Dosis. Wenn eine Therapieänderung ausgeschlossen ist, können durch eine vorzeitige Diagnose des Hörverlustes zumindest rehabilitative Maßnahmen so früh wie möglich in Anspruch genommen werden (Knight und Mitarbeiter, 2007; Reavis und Mitarbeiter, 2011). Andererseits könnte die Chemotherapie zugunsten der Behandlung der Krebserkrankung intensiviert werden, wenn in der DPOAE-Messung keine ototoxischen Veränderungen registriert werden (Fausti und Mitarbeiter, 2005). Zusätzlich ergeben sich bei einer frühen Diagnose des Hörverlustes mittels DPOAE-Messung vollkommen neue Aspekte zur Prävention und Behandlung von ototoxischen Hörverlusten. Zahlreiche Substanzen werden derzeit auf ihren klinischen Nutzen zur Otoprotektion untersucht. Da die Ototoxizität

durch Cisplatin auf der Veränderung des antioxidativen Systems in den äußeren Haarzellen beruht, werden vornehmlich Substanzen getestet, die zu einer Reduktion des oxidativen Stress in der Zelle führen könnten (Neuwelt und Mitarbeiter, 2006; Rybak und Ramkumar, 2007; Yumusakhuyllu und Mitarbeiter, 2012). Dabei steht an erster Stelle, dass die antineoplastische Wirkung des Chemotherapeutikums durch otoprotektive Medikamente nicht abgeschwächt werden darf (Marshak und Mitarbeiter, 2014). Bislang konnte noch kein Wirkstoff mit einem sicheren otoprotektiven Nutzen beim Menschen gefunden werden. Dies wird weiterhin Gegenstand zahlreicher Studien sein (Brock und Mitarbeiter, 2012; Marshak und Mitarbeiter, 2014). Daneben könnte eine valide DPOAE-Messung im Hochtonbereich einen wertvollen Beitrag zur weiterführenden Erforschung otoprotektiver Substanzen leisten, indem die Effektivität dieser Wirkstoffe insbesondere anhand hoher Frequenzen eingehender beurteilt wird. Abujamra und Mitarbeiter (2013) weisen ebenfalls auf den Nutzen der DPOAE-Messung zur Evaluierung von neuen Substanzen zum Schutz vor ototoxischen Schäden hin. Im Rahmen der Studie von Marshak und Mitarbeitern (2014) wurde mithilfe der DPOAE-Messung (1 kHz bis 8 kHz) der Effekt einer intratympanalen Dexamethason-Gabe zur Prävention eines cisplatininduzierten Hörverlustes bewertet.

Die aktuelle Datenlage verdeutlicht, dass der Nutzen und die Aussagekraft der DPOAE-Messung stets besser erforscht und vertieft wird. Neben dem cisplatininduzierten Hörverlust wird die DPOAE-Messung zunehmend zum Monitoring von Hörschäden durch andere ototoxische Medikamente eingesetzt. So wurde in der Arbeit von Daud und Mitarbeitern (2014) die DPOAE-Messung (1 kHz bis 10 kHz) zielführend zur Früherkennung eines ototoxischen Effekts durch das ototoxische Antibiotikum Streptomycin zu verschiedenen Therapiezeitpunkten an Tuberkulose Patienten eingesetzt. Eine aktuelle Studie von Modh und Mitarbeitern (2014) beschäftigte sich mit dem diagnostischen Einsatz von DPOAE's (0,5 kHz bis 8 kHz) an Tinnitus-Patienten und ermittelte einen Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Emissionen und dem Auftreten eines Tinnitus. Einen weiterführenden Einsatz der DPOAE-Messung zum Monitoring des Hörverlustes während einer Chemotherapie sehen Dille und Mitarbeiter (2010) in der Entwicklung eines portablen DPOAE-Messgerätes. Von einer portablen Einheit versprechen sich die

Autoren, einen Hörtest jederzeit und beispielsweise am Patientenbett durchzuführen.

Die aktuellen Studien, einschließlich der eigenen Untersuchungen, weisen auf das Potential der DPOAE-Messung hin. Wie bereits mehrfach erwähnt, wurde mit der vorliegenden Arbeit erstmalig die DPOAE-Messung im Hochtonbereich bis 18 kHz an pädiatrischen Patienten während einer Chemotherapie untersucht. Daher besteht weiterhin Bedarf, die DPOAE-Messungen im Hochtonbereich bis 18 kHz zur Früherkennung einer Hörschädigung bei Kindern während einer Chemotherapie zu etablieren. Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die DPOAE's einen wichtigen Platz in der Diagnostik eines Hörverlustes durch Cisplatin einnehmen. Zudem kann bei den Patienten durch ein frühzeitiges Feststellen des Hörverlusts den sprachlichen, intellektuellen und sozialen Beeinträchtigungen rechtzeitig entgegengewirkt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Abujamra, A. L., Escosteguy, J. R., Dall'Igna, C., Manica, D., Cigana, L. F., Coradini, P., Gregianin, L. J. (2013). The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*, 60(3), 474-478.
- (2) Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S, Cisplatinum ototoxicity in children, long-term follow up. *International Journal Pediatric Otorhinolaryngol*, 2010. 74(8): p. 913-919.
- (3) Al-Malky, G., Dawson, S. J., Sirimanna, T., Bagkeris, E. and Suri, R. (2014). High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*.
- (4) Almeida, E. O. C. D., Umeoka, W. G., Viera, R. C. and Moraes, I. F. D. (2008). High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74(3), 382-390.
- (5) Al-Noury, K. (2011). Distortion product otoacoustic emission for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. *The Laryngoscope*, 121(5), 1081-1084.
- (6) Arnold, D.J., Lonsbury-Martin, B.L., and G. K. Martin (1999) High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 125:215–222.
- (7) Batta, T. J., Panyi, G., Szűcs, A. and Sziklai, I. (2004). Regulation of the lateral wall stiffness by acetylcholine and GABA in the outer hair cells of the guinea pig. *European Journal of Neuroscience*, 20(12), 3364-3370.
- (8) Beahan, N., Kei, J., Driscoll, C., Charles, B. and Khan, A. (2012). High-Frequency Pure-Tone Audiometry in Children: A Test–Retest Reliability Study Relative to Ototoxic Criteria. *Ear and hearing*, 33(1), 104-111.
- (9) Békésy, G. von (1928/29): Zur Theorie des Hörens. *Physikalische Zeitschrift*, 29, 793-810.

- (10) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. (2012) *Duale Reihe Physiologie*. Georg Thieme Verlag
- (11) Berg, A. L., Spitzer, J. B. and Garvin, J. H. (1999). Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *The Laryngoscope*, 109(11), 1806-1814.
- (12) Bess, F. H., Dodd-Murphy, J. and Parker, R. A. (1998). Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear and hearing*, 9(5), 339-354.
- (13) Bertolini, P., Lassalle, M., Mercier, G., Raquin, M. A., Izzi, G., Corradini, N. and Hartmann, O. (2004). Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 26(10), 649-655.
- (14) Biro, K., Noszek, L., Prekopp, P., Nagyiványi, K., Géczi, L., Gaudi, I. and Boddogi, I. (2006). Characteristics and risk factors of cisplatin-induced ototoxicity in testicular cancer patients detected by distortion product otoacoustic emission. *Oncology*, 70(3), 177-184.
- (15) Blauert, J. (2006) Vorlesungsscript "Akustik 2", Ruhr-Universität Bochum
- (16) Boenninghaus, H. G., Lenarz, T.(2007): *HNO: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, Springer, Berlin, S. 107
- (17) Bokemeyer, C., Berger, C. C., Hartmann, J. T., Kollmannsberger, C., Schmoll, H. J., Kuczyk, M. A. And Kanz, L. (1998). Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *British journal of cancer*, 77(8), 1355
- (18) Bohne, B. A., Marks, J. E. and Glasgow, G. P. (1985). Delayed effects of ionizing radiation on the ear. *The Laryngoscope*, 95(7), 818-828.
- (19) Borton, S. A., Mauze, E. and Lieu, J. E. (2010). Quality of life in children with unilateral hearing loss: a pilot study. *American journal of audiology*, 19(1), 61-72.
- (20) Brock, P. R., Bellman, S. C., Yeomans, E. C., Pinkerton, C. R. and Pritchard, J. (1991). Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Medical and pediatric oncology*, 19(4), 295-300.
- (21) Brock, P. R., Knight, K. R., Freyer, D. R., Campbell, K. C., Steyger, P. S.,



- Blakley, B. W. and Neuwelt, E. A. (2012). Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*, 30(19), 2408-2417.
- (22) Brummett, R. E. and Fox, K. E. (1982). Studies of aminoglycoside ototoxicity in animal models. *The aminoglycosides: microbiology, clinical use and toxicology*. Marcel Dekker, Inc., New York, 419-451
- (23) Bühner, C., Weinel, P., Sauter, S., Reiter, A., Riehm, H. and Laszig, R. (1990). Acute onset deafness in a 4-year-old girl after a single infusion of cis-platinum. *Pediatric Hematology-Oncology*, 7(2), 145-148.
- (24) Cardinaal, R. M., de Groot, J. C., Huizing, E. H., Veldman, J. E. and Smoorenburg, G. F. (2000). Dose-dependent effect of 8-day cisplatin administration upon the morphology of the albino guinea pig cochlea. *Hearing research*, 144(1), 135-146.
- (25) Chen, Y., Huang, W. G., Zha, D. J., Qiu, J. H., Wang, J. L., Sha, S. H. and Schacht, J. (2007). Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hearing research*, 226(1), 178-182.
- (26) Coradini, P. P., Cigana, L., Selistre, S. G., Rosito, L. S. and Brunetto, A. L. (2007). Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29(6), 355-360.
- (27) Dallos, P., He, D. Z., Lin, X., Sziklai, I., Mehta, S. and Evans, B. N. (1997). Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *The Journal of neuroscience* 17(6), 2212-2226.
- (28) Md Daud, M. K., Mohamad, H., Haron, A. and Rahman, N. A. (2013). Ototoxicity screening of patients treated with streptomycin using distortion product otoacoustic emissions. *B-ENT*, 10(1), 53-58.
- (29) Dickey, D. T., Wu, Y. J., Muldoon, L. L. and Neuwelt, E. A. (2005). Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 314(3), 1052-1058.
- (30) Dhooge, I., Dhooge, C., Geukens, S., De Clerck, B., De Vel, E. and Vinck, B. M. (2006). Distortion product otoacoustic emissions: An objective technique

for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives: Emisiones otoacústicas por productos de distorsión: Una técnica objetiva para el tamizaje de trastornos auditivos en niños tratados con derivados de cisplatino. *International journal of audiology*, 45(6), 337-343.

- (31) Dille, M. F., McMillan, G. P., Reavis, K. M., Jacobs, P., Fausti, S. A. and Konrad-Martin, D. (2010). Ototoxicity risk assessment combining distortion product otoacoustic emissions with a cisplatin dose model. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 128, 1163
- (32) Doolittle, N. D., Muldoon, L. L., Brummett, R. E., Tyson, R. M., Lacy, C., Bubalo, J. S. and Neuwelt, E. A. (2001). Delayed sodium thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malignant brain tumors. *Clinical cancer research*, 7(3), 493-500.
- (33) Dreisbach, L.E., Long, K.M. and S. E. Lees. (2006) Repeatability of high-frequency distortion-product otoacoustic emissions in normal-hearing adults. *Ear Hear*, 27:466–479
- (34) Dulon, D., Hiel, H. A. K. I. M., Aurousseau, C., Erre, J. P. and Aran, J. M. (1993). Pharmacokinetics of gentamicin in the sensory hair cells of the organ of Corti: rapid uptake and long term persistence. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 316(7), 682-687.
- (35) Eiamprapai, P., Yamamoto, N., Hiraumi, H., Ogino-Nishimura, E., Kitamura, M., Hirano, S. and Ito, J. (2012). Effect of cisplatin on distortion product otoacoustic emissions in Japanese patients. *The Laryngoscope*, 122(6), 1392-1396.
- (36) Einarsson, E. J. (2014). Late effects on hearing and balance after treatment for childhood cancer (*Doctoral dissertation, Lund University*).
- (37) Ernst L., Roland L. (2001) *Praxis der Audiometrie*.
- (38) Fausti, S. A., Larson, V. D., Noffsinger, D., Wilson, R. H., Phillips, D. S. and Fowler, C. G. (1994). High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear and hearing*, 15(3), 232-239.
- (39) Fausti, A. S., Wilmington, D. J., Helt, P. V., Helt, W. J. and Konrad-Martin, D. (2005). Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *Journal of Rehabilitation and*

*Development*, 42(s2).

- (40) Federspil, P. (1994). Toxische Schäden des Innenohres. *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*, Bd.
- (41) Federspil, Pierre. (1979 ) Antibiotikaschäden des Ohres: dargestellt am Beispiel des Gentamyzins. *Barth*
- (42) Fink, D., Nebel, S., Norris, P. S., Baergen, R. N., Wilczynski, S. P., Costa, M. J., ... & Howell, S. B. (1998). Enrichment for DNA mismatch repair-deficient cells during treatment with cisplatin. *International journal of cancer*, 77(5), 741-746.
- (43) Fleischman, R. W., Stadnicki, S. W., Etheir, M. F. and Schaeppi, U. (1975). Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum (II) in the guinea pig. *Toxicology and applied pharmacology*, 33(2), 320-332.
- (44) French, N. R. and Steinberg, J. C. (1947). Factors governing the intelligibility of speech sounds. *The journal of the Acoustical society of America*, 19(1), 90-119.
- (45) Gold, T. (1948). Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences*, 135(881), 492-498.
- (46) Gurney, J. G., Tersak, J. M., Ness, K. K., Landier, W., Matthay, K. K. and Schmidt, M. L. (2007). Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 120(5), e1229-e1236.
- (47) Gurney, J. G. and Bass, J. K. (2012). New International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity grading scale for pediatric oncology: still room for improvement. *Journal of Clinical Oncology*, 30(19), 2303-2306.
- (48) Guthardt Torres, C.(2014) Evaluierung eines neuen Analyseverfahrens zur Messung otoakustischer Emissionen im Hochtonbereich bis 18 kHz. *Dissertation, Universität des Saarlandes*.
- (49) Grewal, S., Merchant, T., Reymond, R., McInerney, M., Hodge, C. and Shearer, P. (2010). Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 125(4), e938-e950.
- (50) Hawkins Jr, J. E. (1976). Drug ototoxicity. In *Auditory System* (707-748).

Springer Berlin Heidelberg.

- (51) Hamers, F. P., Wijbenga, J., Wolters, F. L., Klis, S. F., Sluyter, S. and Smoorenburg, G. F. (2003). Cisplatin ototoxicity involves organ of Corti, stria vascularis and spiral ganglion: modulation by  $\alpha$ MSH and ORG 2766. *Audiology and Neurotology*, 8(6), 305-315.
- (52) Hartmann, J. T. and Lipp, H. P. (2003). Toxicity of platinum compounds. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 4(6), 889-901.
- (53) Hecker, D. J., Lohscheller, J., Bader, C., Delb, W., Schick, B. and Dlugacz, J. (2011). A New Method to Analyze Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAEs) in the High-Frequency Range Up to 18 kHz Using Windowed Periodograms. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 58(8), 2369-2377.
- (54) Hecker, D. (in process 2014) Entwicklung einer neuartigen Messmethode zur Registrierung Distortionsprodukte otoakustischer Emissionen bis in den Hochtonbereich. *PhD thesis, Universität des Saarlandes*.
- (55) Henley, C. M. and Schacht, J. (1988). Pharmacokinetics of Aminoglycoside Antibiotics in Blood, Inner-Ear Fluids and Tissues and Their Relationship to Ototoxicity: Review. *International Journal of Audiology*, 27(3), 137-146.
- (56) Hiel, H., Erre, J. P., Arousseau, C., Bouali, R., Dulon, D. and Aran, J. M. (1993). Gentamicin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment. *Audiology*, 32, 78–87
- (57) Hoff, K. V., Hinkes, B., Gerber, N. U., Deinlein, F., Mittler, U., Urban, C. and Rutkowski, S. (2009). Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multi-centre trial HIT '91. *European journal of cancer*, 45(7), 1209-1217.
- (58) Hofstetter, P., Ding, D., Powers, N. and Salvi, R. J. (1997). Quantitative relationship of carboplatin dose to magnitude of inner and outer hair cell loss and the reduction in distortion product otoacoustic emission amplitude in chinchillas. *Hearing research*, 112(1), 199-215.
- (59) Hoth, S., Lenarz, T. (1997) Otoakustische Emissionen – Grundlagen und Anwendung, 2. Auflage. *Thieme, Stuttgart*
- (60) Hoth, S. (2005). TEOAE–gegenwärtige Praxis und zukünftiges Potential. 8.

- (61) Hoth, S. and Neumann, K. (2006). Die diagnostische Aussagekraft der otoakustischen Emissionen. *Praktische Arbeitsmedizin, im Druck*, 23.
- (62) Hoth, S. and Neumann, K. (2006). Das OAE-Handbuch: Otoakustische Emissionen in der Praxis. Georg Thieme Verlag. Seligmann, H., Podoshin, L., Ben-David, J., Fradis, M. and Goldsher, M. (1996). Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Safety*, 14(3), 198-212.
- (63) Hotz, M. A., Harris, F. P. and Probst, R. (1994). Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *The Laryngoscope*, 104(9), 1130-1134.
- (64) Hua, C., Bass, J. K., Khan, R., Kun, L. E. and Merchant, T. E. (2008). Hearing loss after radiotherapy for pediatric brain tumors: effect of cochlear dose. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 72(3), 892-899.
- (65) Jacobs, P., Silaski, G., Wilmington, D., Gordon, S., Helt, W., McMillan, G., ... & Dille, M. (2011). Development and evaluation of a portable audiometer for high frequency screening of hearing loss from ototoxicity in homes/clinics. Wagner, J. H.; Ernst, A. (2007). Ototoxizität als Nebenwirkung von Medikamenten. *Praktische Arbeitsmedizin* 7: 8-11. ISSN 1861- 6704
- (66) Janssen, T., Kummer, P. and Arnold, W. (1995). Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei kochleären Hörstörungen. *Oto-Rhino-Laryngologia Nova*, 5(1), 34-46.
- (67) Jannsen, T. (2000) Schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres. Übersichtsarbeit, *Zeitschrift für Audiologie* 104-114
- (68) Janssen, T. (2005) Diagnostik des kochlearen Verstärkers mit DPOAE Wachstumsfunktionen. *HNO* 53 121-133
- (69) Jehanne, M., Rouic, L. L., Savignoni, A., Aerts, I., Mercier, G., Bours, D. and Doz, F. (2009). Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 52(5), 637-643.
- (70) Jereczek-Fossa, B. A., Zarowski, A., Milani, F. and Orecchia, R. (2003). Radiotherapy-induced ear toxicity. *Cancer treatment reviews*, 29(5), 417-430.

- (71) Jordan, M. A., Himes, R. H. and Wilson, L. (1985). Comparison of the effects of vinblastine, vincristine, vindesine, and vinepidine on microtubule dynamics and cell proliferation in vitro. *Cancer research*, 45(6), 2741-2747.
- (72) Kalatzis, V., & Petit, C. (1998). The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Human molecular genetics*, 7(10), 1589-1597.
- (73) Kaltenbach, J. A., Rachel, J. D., Mathog, T. A., Zhang, J., Falzarano, P. R. and Lewandowski, M. (2002). Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: relevance to tinnitus. *Journal of neurophysiology*, 88(2), 699-714.
- (74) Kaplan, R. S. and Wiernik, P. H. (1982). Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol*, 9.
- (75) Katbamna, B., Hornick, D. N. and Marks, J. H. (1999). Effects of chronic tobramycin treatment on distortion product otoacoustic emissions. *Ear and hearing*, 20(5), 393.
- (76) Kath, R. and Bokemeyer, C. (2006). Neurotoxizität. In *Kompendium Internistische Onkologie* (pp. 1916-1922). Springer Berlin Heidelberg.
- (77) Kei, J., Brazel, K. Crebbin, A. Richards, and N. Willeston. (2007) High frequency distortion product otoacoustic emissions in children with and without middle ear dysfunction. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71:125– 133.
- (78) Kemp, D.T., Chum, R.A. (1980): Properties of the generator of stimulated acoustic emissions. *Hearing Research*. 2 213-232
- (79) Kemp, D.T. (1978). Stimulated acoustic emissions from the human auditory system. *Journal of Acoustical Society of America*. 64 1386-1391
- (80) Kiese-Himmel, C., and E. Kruse. (1996) Spezifische versus Audiogene Sprachentwicklungsstörung. *Folia phoniatica et logopaedica* 48.6: 290-300.
- (81) Klinke, R. and Silbernagl, S. (2001) Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag
- (82) Knight, R. D. and Kemp, D. T. (2001). Wave and place fixed DPOAE maps of the human ear. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 109(4),

1513-1525.

- (83) Knight, K. R. G., Kraemer, D. F. and Neuwelt, E. A. (2005). Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), 8588-8596.
- (84) Knight, K. R., Kraemer, D. F., Winter, C. and Neuwelt, E. A. (2007). Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of Clinical Oncology*, 25(10), 1190-1195.
- (85) Konrad-Martin, D., Reavis, K. M., Mcmillan, G. P. and Dille, M. F. (2012). Multivariate DPOAE metrics for identifying changes in hearing: Perspectives from ototoxicity monitoring. *International journal of audiology*, 51(S1), S51-S62.
- (86) Komune S, Asakuma S, Snow JB Jr. (1981) Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Mar-Apr;89(2):275-82. PubMed PMID: 6787526
- (87) Kopelman, J., Budnick, A. S., Sessions, R. B., Kramer, M. B. and Wong, G. Y. (1988). Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *The Laryngoscope*, 98(8), 858-864.
- (88) Kortmann, R. D., Kühl, J., Timmermann, B., Mittler, U., Urban, C., Budach, V. and Bamberg, M. (2000). Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT'91. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 46(2), 269-279.
- (89) Kubisch, C., Schroeder, B. C., Friedrich, T., Lütjohann, B., El-Amraoui, A., Marlin, S. and Jentsch, T. J. (1999). KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell*, 96(3), 437-446.
- (90) Kummer P., Janssen T., Arnold W. (1998) The level and growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to au-

- ditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *Journal Acoustical Society of America* 103 3431–3444
- (91) Lafay-Cousin, L., Purdy, E., Huang, A., Cushing, S. L., Papaioannou, V., Nettel-Aguirre, A. and Bouffet, E. (2013). Early cisplatin induced ototoxicity profile may predict the need for hearing support in children with medulloblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), 287-292.
- (92) Laurell, G. and Engström, B. (1989). The ototoxic effect of cisplatin on guinea pigs in relation to dosage. *Hearing research*, 38(1), 27-33.
- (93) Laurell, G. and Jungnelius, U. (1990). High-Dose cisplatin treatment: Hearing loss and plasma concentrations. *The Laryngoscope*, 100(7), 724-734.
- (94) Lautermann, J., Dehne, N., Schacht, J. and Jahnke, K. (2004). Aminoglykosid- und Cisplatin-Ototoxizität: von der Grundlagenforschung zur Klinik. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 83(05), 317-323. 1
- (95) Lehnhardt, E. (1996). Praxis der Audiometrie, 7. überarbeitete und erweiterte Auflage. *Thieme-Verlag*. Stuttgart
- (96) Lehnhardt E, Laszing R. (2001) Audiologisches Bild der Innenohrschwerhörigkeit. In: ; p. 53-8. *Thieme-Verlag*. Stuttgart
- (97) Li, Y., Womer, R. B. and Silber, J. H. (2004). Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European Journal of Cancer*, 40(16), 2445-2451.
- (98) Ludwig, J., Oliver, D., Frank, G., Klöcker, N., Gummer, A. W. and Fakler, B. (2001). Reciprocal electromechanical properties of rat prestin: the motor molecule from rat outer hair cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7), 4178-4183.
- (99) Lugassy, G. and Shapira, A. (1996). A prospective cohort study of the effect of vincristine on audition. *Anti-cancer drugs*, 7(5), 525-526.
- (100) Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2010) Pharmakologie und Toxikologie, Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen, *Thieme-Verlag*
- (101) Maison, S. F., Usubuchi, H. and Liberman, M. C. (2013). Efferent feedback minimizes cochlear neuropathy from moderate noise exposure. *The Journal of Neuroscience*, 33(13), 5542-5552



- (102) Marshak, T., Steiner, M., Kaminer, M., Levy, L. and Shupak, A. (2014). Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone A Randomized Controlled Study. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 150(6), 983-990.
- (103) McAlpine, D. and Johnstone, B. M. (1990). The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hearing research*, 47(3), 191-203.
- (104) McCarthy, G. M. and Skillings, J. R. (1992). Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 74(3), 299-304.
- (105) McHaney, V. A., Thibadoux, G., Hayes, F. A. and Green, A. A. (1983). Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *The Journal of pediatrics*, 102(2), 314-317.
- (106) McMillan, G. P., Konrad-Martin, D. and Dille, M. F. (2012). Accuracy of distortion-product otoacoustic emissions-based ototoxicity monitoring using various primary frequency step-sizes. *International Journal of Audiology*, 51(9), 689-696.
- (107) Mehrmann, M. (2014) Prüfung der Vilnerabilität des Innenohres nach Lärmbelastung durch Messungen von distorsionsproduzierender otoakustischen Emissionen (DPOAE) im Hochtonbereich bis 18 kHz bei jungen Probanden. *Dissertation, Universität des Saarlandes*
- (108) Merchant, T. E., Hua, C. H., Shukla, H., Ying, X., Nill, S. and Oelfke, U. (2008). Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatric blood & cancer*, 51(1), 110-117.
- (109) Miettinen, S., Llaurikainen, E., Johansson, R., Minn, H., Laurell, G. and Salmi, T. T. (1997). Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Oto-Laryngologica*, 117(S529), 90-94.
- (110) Mills, D. M. (2006). Determining the cause of hearing loss: differential diagnosis using a comparison of audiometric and otoacoustic emission responses. *Ear and hearing*, 27(5), 508-525.
- (111) Miyashita, H., S. Iwasaki, T. Hoshino, (1998) Photochemically induced foal cochlear lesions in the guinea pig. Part II. A transmission electron micro-

scope study, *Micros Res Tech* 41, 334

- (112) Modh D, Katarkar A, Alam N, Jain A, Shah P. Relation of distortion product otoacoustic emission and tinnitus in normal hearing patients: a pilot study. *Noise Health*. 2014 Mar-Apr;16(69):69-72. doi: 10.4103/1463-1741.132078. PubMed PMID: 24804709.
- (113) Moss, P. E., Hickman, S. and Harrison, B. R. (1999). Ototoxicity associated with vinblastine. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(4), 423-425.
- (114) Mukherjea, D. and Rybak, L. P. (2011). Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics*, 12(7), 1039-1050.
- (115) Mulheran, M. and Degg, C. (1997). Comparison of distortion product OAE generation between a patient group requiring frequent gentamicin therapy and control subjects. *Br J Audiol*, 31, 5–9
- (116) Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H.K., Menzel, S., Ruth, P.(2008) *Arzneimittelwirkungen*, 9. Auflage, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*.
- (117) Nakai, Y., Konishi, K., Chang, K. C., Ohashi, K., Morisaki, N., Minowa, Y. and Morimoto, A. (1982). Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin: an experimental study. *Acta oto-laryngologica*, 93(1-6), 227-232.
- (118) Neuwelt, E. A., Gilmer-Knight, K., Lacy, C., Nicholson, H. S., Kraemer, D. F., Doolittle, N. D., Muldoon, L. L. (2006). Toxicity profile of delayed high dose sodium thiosulfate in children treated with carboplatin in conjunction with blood-brain-barrier disruption. *Pediatric blood & cancer*, 47(2), 174-182
- (119) Nielsen, E. and Brant, J. (2002). Chemotherapy-Induced Neurotoxicity: Assessment and interventions for patients at risk. *AJN The American Journal of Nursing*, 102, 16-19.
- (120) Ocho, S., Iwasaki, S., Umemura, K. and Hoshino, T. (2000). A new model for investigating hair cell degeneration in the guinea pig following damage of the stria vascularis using a photochemical reaction. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 257(4), 182-187.
- (121) Pabla, N. and Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international*, 73(9), 994-1007.
- (122) Park, K. R. (1996). The utility of acoustic reflex thresholds and other con-

- ventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear and hearing*, 17(2), 107-115.
- (123) Pasic, T.R., Dobie, R.A., (1991) cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope*. 1991 Sep;101(9):985-91. PubMed PMID: 1886448.
- (124) Pieper, W. (1987): Blind, taub und optimistisch. Leben und Lernen der Helen Keller. In: *Helen Keller: Meine Welt. Die Grüne Kraft*, Löhrbach
- (125) Plinkert, P. K. and Kröber, S. (1991). Früherkennung einer Cisplatin-Ototoxizität durch evozierte otoakustische Emissionen. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 70(09), 457-462.
- (126) Plontke, S., Zenner, H. (2004) Aktuelle Gesichtspunkte zu Hörschäden durch Berufs-und Freizeitlärm. *Therapie*. ;6:2.4.
- (127) Probst, R., Lonsbury-Martin, B. L. and Martin, G. K. (1991). A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 89(5), 2027-2067.
- (128) Probst, R., Harris, F. P. and Hauser, R. (1993). Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *British journal of audiology*, 27(2), 85-90.
- (129) Probst, R., Grevers, G., Iro, H., (2000), Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, *Thieme-Verlag*.
- (130) Ptok, M. (1997) "Das schwerhörige Kind. *Deutsches Ärzteblatt-Köln*.
- (131) Qaddoumi, I., Bass, J. K., Wu, J., Billups, C. A., Wozniak, A. W., Merchant, T. E. and Rodriguez-Galindo, C. (2012). Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1034-1041.
- (132) Reavis, K. M., Phillips, D. S., Fausti, S. A., Gordon, J. S., Helt, W. J., Wilmington, D., and Konrad-Martin, D. (2008). Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear and hearing*, 29(6), 875-893.
- (133) Reavis, K. M., McMillan, G., Austin, D., Gallun, F., Fausti, S. A., Gordon, J. S. and Konrad-Martin, D. (2011). Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear and hearing*, 32(1), 61-74.
- (134) Reddel, R.R. Keford RF, Grant JM, Coates A.S., Fox R.M., Tattersall H.N., (1982) Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treatment Report*, 66, 19-23

- (135) Ress, B. D., Sridhar, K. S., Balkany, T. J., Waxman, G. M., Stagner, B. B. and Lonsbury-Martin, B. L. (1999). Effects of cisplatin chemotherapy on otoacoustic emissions: The development of an objective screening protocol. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 121(6), 693-701.
- (136) Riga, M., Psarommatis, I., Korres, S., Lyra, C., Papadeas, E., Varvutsi, M., and Apostolopoulos, N. (2006). The effect of treatment with vincristine on transient evoked and distortion product otoacoustic emissions. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 70(6), 1003-1008.
- (137) Riggs, L. C., Brummett, R. E., Guitjens, S. K. and Matz, G. J. (1996). Ototoxicity resulting from combined administration of cisplatin and gentamicin. *The Laryngoscope*, 106(4), 401-406.
- (138) Robertson NG, Morton CC (1999) Beginning of a molecular era in hearing and deafness. *Clinic Genetics* 55: 149-59
- (139) Ross, C. J., Katzov-Eckert, H., Dubé, M. P., Brooks, B., Rassekh, S. R., Barhdadi, A. And Hayden, M. R. (2009). Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nature genetics*, 41(12), 1345-1349.
- (140) Rybak, L. P. and Whitworth, C. A. (2005). Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug discovery today*, 10(19), 1313-1321
- (141) Rybak, L. P. (2007). Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 15(5), 364-369.
- (142) Rybak, L. P. and Ramkumar, V. (2007). Ototoxicity. *Kidney international*, 72(8), 931-935.
- (143) Rybak, L. P., Whitworth, C. A., Mukherjee, D. and Ramkumar, V. (2007). Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing research*, 226(1), 157-167.
- (144) Rybak, L. P., Mukherjee, D., Jajoo, S. and Ramkumar, V. (2009). Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 219(3), 177.
- (145) Ryugo, D. K., Cahill, H. B., Rose, L. S., Rosenbaum, B. T., Schroeder, M. E. and Wright, A. L. (2003). Separate forms of pathology in the cochlea of

- congenitally deaf white cats. *Hearing research*, 181(1), 73-84.
- (146) Schacht, J., Talaska, A. E. and Rybak, L. P. (2012). Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *The Anatomical Record*, 295(11), 1837-1850.
- (147) Schmidt und Schaible, (2006) Neuro- und Sinnesphysiologie, *Springer Lehrbuch*
- (148) Schmücker, M., Deuster, D., Lanvers-Kaminsky, C., Schmidt, CM., Boos, J., Jürgens, H., am Zehnhoff-Dinnesen, A., (2009) Dosisabhängigkeit der Cisplatin-Ototoxizität. *Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie*.
- (149) Schweitzer, V. G. (1993). Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 26(5), 759.
- (150) Schweitzer, V. G. (1993). Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents. *The Laryngoscope*, 103(4 Pt 2), 1.
- (151) Seligmann, H. (1996). Drug-induced ototoxicity: implicated drugs and preventive measures. *Reactions*, 629, 30.
- (152) Shera, C. A. and Guinan Jr, J. J. (1999). Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 105(2), 782-798.
- (153) Siddik, Z. H. (2003). Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*, 22(47), 7265-7279.
- (154) Skinner, R., Pearson, A. D., Amineddine, H. A., Mathias, D. B. and Craft, A. W. (1990). Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *British journal of cancer*, 61(6), 927.
- (155) Sluyter, S., Klis, S. F., de Groot, J. C. and Smoorenburg, G. F. (2003). Alterations in the stria vascularis in relation to cisplatin ototoxicity and recovery. *Hearing research*, 185(1), 49-56.
- (156) Stark, T., Borkowski, G. and Hildmann, A. (1999). Cisplatinototoxizität im Kindesalter. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 78(02), 73-76.
- (157) Stavroulaki, P., Apostolopoulos, N., Segas, J., Tsakanikos, M. and Adamopoulos, G. (2001). Evoked otoacoustic emissions—an approach for monitor-

- ing cisplatin induced ototoxicity in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 59(1), 47-57.
- (158) Stelmachowicz, P. G., Pittman, A. L., Hoover, B. M., Lewis, D. E. and Moeller, M. P. (2004). The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 130(5), 556-562.
- (159) Steyger, P. S. (2009). Potentiation of chemical ototoxicity by noise. In *Seminars in hearing* (Vol. 30, No. 1, p. 38).
- (160) Taudy, M., Syka, J., Popelár, J. and Úlehlová, L. (1992). Carboplatin and Cisplatin Ototoxicity in Guinea Pigs: Les effets ototoxiques du cisplatine et du carboplatine chez le cobaye. *International Journal of Audiology*, 31(5), 293-299.
- (161) Thomas, J. P., Lautermann, J., Liedert, B., Seiler, F. and Thomale, J. (2006). High accumulation of platinum-DNA adducts in strial marginal cells of the cochlea is an early event in cisplatin but not carboplatin ototoxicity. *Molecular pharmacology*, 70(1), 23-29.
- (162) Truong, M. T., Winzelberg, J. and Chang, K. W. (2007). Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 71(10), 1631-1638.
- (163) Tucci, D. L. and Rubel, E. W. (1990). Physiologic status of regenerated hair cells in the avian inner ear following aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 103(3), 443.
- (164) Vermorken, J. B., Kapteijn, T. S., Hart, A. A. M. and Pinedo, H. M. (1983). Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): Influence of dose, schedule and mode of administration. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19(1), 53-58.
- (165) Verstappen, C. C., Heimans, J. J., Hoekman, K. and Postma, T. J. (2003). Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer. *Drugs*, 63(15), 1549-1563.
- (166) Wagner JH, Ernst A. Ototoxizität als Nebenwirkung von Medikamenten. *Praktische Arbeits Medizin*. 2007:8-11

- (167) Warchol, M. E. (2010). Cellular mechanisms of aminoglycoside ototoxicity. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 18(5), 454-458.
- (168) Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R, (2012) Cisplatin and cranial radiation-related hearing loss in children. *The Ochsner Journal*, 12(3): p. 191-196.
- (169) Wedemeyer, C., de San Martín, J. Z., Ballesterro, J., Gómez-Casati, M. E., Torbidoni, A. V., Fuchs, P. A., ... & Katz, E. (2013). Activation of Presynaptic GABAB (1a, 2) Receptors Inhibits Synaptic Transmission at Mammalian Inhibitory Cholinergic Olivocochlear–Hair Cell Synapses. *The Journal of Neuroscience*, 33(39), 15477-15487.
- (170) Weissenstein A, D.D., Knief A, Zehnhoff-Dinnesen A, Schmidt CM, (2012 ) Progressive hearing loss after completion of cisplatin chemotherapy is common and more pronounced in children without spontaneous otoacoustic emissions before chemotherapy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 76(1): p. 131-136
- (171) Wirth, G. (2000) Sprachstörungen, Sprechstörungen, kindliche Hörstörungen: Lehrbuch für Ärzte, Logopäden und Sprachheilpädagogen. *Deutscher Ärzteverlag*.
- (172) Yao, X., Panichpisal, K., Kurtzman, N. and Nugent, K. (2007). Cisplatin nephrotoxicity: a review. *The American journal of the medical sciences*, 334(2), 115-124.
- (173) Yumusakhuylu, A. C., Yazici, M., Sari, M., Binnetoglu, A., Kosemihal, E., Akdas, F., Tutkun, A. (2012). Protective role of resveratrol against cisplatin induced ototoxicity in guinea pigs. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 76(3), 404-408.
- (174) Zheng, J., Madison, L. D., Oliver, D., Fakler, B. and Dallos, P. (2002). Prestin, the motor protein of outer hair cells. *Audiology and Neurotology*, 7(1), 9-12.
- (175) Zenner, H. P., (1986) Motile responses in outer hair cells. *Hearing Research*, 22:83–90.
- (176) Zenner, H. P. (1999). Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm. *Deutsches Ärzte-*

*blatt*,96(16).

- (177) Zorowka, P. G., H. J. Schmitt, and P. Gutjahr. "Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatin therapy." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 25.1 (1993): 73-80.
- (178) Zwicker, E. (1990): Otoacoustic emissions in research of inner ear signal processing. In Grandori, F., G. Cianfrone, D. T. Kemp: Cochlear Mechanisms and Otoacoustic Emissions. Karger, Basel 63-76



## 6 Anhang

### DPOAE- Patienten Erhebungsbogen

#### 1. Allgemeine Angaben

Patientenname:

Listennummer:

Alter:

Terminnummer:

Geschlecht:

Tumorart:

#### 2. Therapie

##### 2.1 Chemotherapie

- Beginn der immunsuppressiven Therapie:
- Platintherapie: ja / nein

##### Für Patienten mit auffälligen Befunden:

Therapiezyklus :

Einzeldosen:

kumulative Gesamtdosis:

- Chemotherapie ohne Platinderivate: ja / nein

- wenn ja: welches Chemotherapeutikum:

- Therapiezyklus

##### 2.2 Antibiotika- Therapie

- Aminoglycosidtherapie im Rahmen der Behandlung:

ja / nein

- Medikament und Dosierung

- Dauer in Tagen:

- Zeitlicher Zusammenhang zwischen Cisplatin- und Aminoglykosidtherapie:

#### 3. Zusätzliche Applikation

- Therapie mit anderen potentiell ototoxischen Medikamenten: ja / nein

Welche:

Dauer:

#### 4. Strahlentherapie

- Schädelbestrahlung: ja / nein

- kumulative Strahlenexpositionsdosis Innenohr :

#### 5. Operative Therapie

- Operation im Rahmen der Therapie: ja / nein
- Mit / ohne Lärmtrauma

## **6. Protektion**

- Einsatz von Medikamenten zur Protektion der Ototoxizität: ja / nein

## **7. Audiologische Kontrolle**

### **7.1 Status:**

- Gehörgang / Trommelfell re / li / bds reizlos, differenziert, intakt, spiegelnd
- weitere Auffälligkeiten:
- Audiogramm: li / re / bds Normakusis
- Tympanogramm: li / re / bds Gipfel im Normaldruckbereich

### **7.2 OAE**

- TEOAE: li / re / bds ableitbar
  - ◇ Ungefähre Amplitudenhöhe:
- DPOAE: li / re / bds ableitbar
- Hochtton- DPOAE: 1. Messung vor / nach Chemotherapie
  - li / re / bds vollständig ableitbar
- Hochtton- Audiogramm: li / re / bds vollständig ableitbar

### **7.3 Sprachtest**

- Sprachtest: ja / nein welcher Test:

### **7.4 Anmerkungen:**

## 7 Publikationen

**D.Krieter**, N. Oberkircher, D. Hecker, B. Schick, C.A. Bader, N. Graf, A. Simon, J. Długaiczek, Monitoring der Haarzellfunktion pädiatrisch-onkologischer Patienten mittels hochton-angeregter DPOAE's, Jahreshauptversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2013

## 8 Danksagung

Es ist nicht die Regel, dass sich eine medizinische Dissertation mit einem Patientenkollektiv befasst, welches sich ausschließlich aus pädiatrisch-onkologischen Patienten zusammensetzt. Aus diesem Grund möchte ich mich zu allererst bei den jungen Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen bedanken für die Offenheit und Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen. Es hat mich tief berührt, dass viele Patienten selbst in den schwierigen Phasen ihrer Krankheit so viel Lebensfreude und Stärke besitzen.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schick gilt mein herzlichster Dank für die Überlassung des Themas, die umfassende und geduldige Betreuung sowie für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Besonders möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schick dafür danken, dass er mich über die Grenzen dieser Doktorarbeit hinaus für das Fach der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde nachhaltig begeistern konnte.

Meinem Betreuer Herrn Dipl.-Ing. Dietmar Hecker möchte ich ganz herzlich für die hervorragende Betreuung danken sowie für die ständige Bereitschaft, mir bei der praktischen Durchführung und bei sämtlichen statistischen Problemen behilflich zu sein sowie die Ergebnisse anregend zu diskutieren. Die Zusammenarbeit hat stets große Freude bereitet und mir Einblicke in einen ganz neuen Bereich gewährt.

Ebenso danke ich sehr herzlich Herrn Univ.-Prof. Dr. Norbert Graf, Herrn Prof. Dr. Arne Simon und Frau Nadine Oberkircher für die sehr angenehme Zusammenarbeit, ihre Hilfe und zuverlässige Unterstützung.

Ein weiterer Dank gilt auch Frau OÄ Dr. Julia Długaiczky und Herrn OA Dr. Carl-Albert Bader für die fachliche Hilfestellung bei der Durchführung der Untersuchungen und ihren Vorschlägen sowie Anregungen.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der klinischen und experimentellen Audiologie der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikum des Saarlandes für deren tatkräftige Unterstützung und ganz besonders für das angenehme Arbeitsklima.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern dafür, dass sie mich in so vielfältiger Weise unterstützt und gestärkt haben, und ich mich immer auf sie verlassen kann. Ebenso herzlich danke ich meinen Freunden für ihren ständigen Zuspruch und ihre Hilfe, die deutlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## 9 Curriculum vitae

---

### Persönliche Daten

Name	Dorothee Krieter
Adresse	Hof Duten 5, 24782 Rickert
Telefon	+49 176 64900982
E-Mail	dorothee.krieter@gmail.com
Geburtsdaten	10.01.1988 in Kiel
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

---

### Ausbildung

10/2007- 05/2014	Studium der Humanmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg
09/1999- 06/2007	Abitur, Gymnasium Kronwerk, Rendsburg

---

### Praktika

10/2013- 01/2014	HNO-Heilkunde, Praktisches Jahr, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
06/2013- 10/2013	Innere Medizin, Praktisches Jahr, Kantonsspital Luzern, Schweiz
02/2013- 04/2013	Chirurgie, Praktisches Jahr, Kantonsspital Bülach, Schweiz
02/2012- 03/2012	HNO-Heilkunde, Famulatur, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
08/2011- 09/2011	Pädiatrie, Famulatur, Charité, Virchow Klinikum, Berlin
07/2011- 08/2011	Allgemeinmedizin, Famulatur, Allgemeinarztpraxis, Rendsburg
03/2011- 04/2011	Urologie, Famulatur, Universidad Miguel Hernandez Alicante, Spanien

---

### Extracurriculäre Aktivitäten

11/2013	Teilnahme am interdisziplinären Homburger Lappenkurs der Dermatochirurgie, der Lidchirurgie und der Mundwinkelrekonstruktion
01/2013- 12/2013	Wissenschaftliche Hilfskraft in der Audiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

02/2012- 11/2012      Teaching Assistant für Medizinstudierende im Untersuchungs-  
kurs Neurologie, Homburg

---

### **Dissertation**

Seit 08/2011              „Messung Distorsionsprodukt-otoakustischer Emissionen (DPOAE)  
bis 18 kHz bei pädiatrischen Patienten während der Chemotherapie“

---

### **Auslandsaufenthalt**

07/2010- 05/2011      Studentenaustausch- Programm Erasmus, Alicante, Spanien

---

### **Zusatzqualifikationen**

Sprachkenntnisse: Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend), Spanisch (fließend)  
Gute EDV-Kenntnisse (Microsoft Office, SPSS, SAP)  
Kenntnisschein über Strahlenschutz für Ärzte

---

### **Interessen**

Kunst, Handarbeiten, Windsurfen, Snowboarden